

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simulect 20 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-aine sisältää 20 mg basiliksimabia*.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 4 mg basiliksimabia.

* Hiiren/ihmisen kimeerinen monoklonaalinen yhdistelmä vasta-aine, joka vaikuttaa interleukiini 2-reseptorin alfa- ja gamma-alketjuun (CD25-antigeeniin), ja on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren myeloomasolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Simulect on tarkoitettu aikuisille potilaille ja lapsipotilaille siirtoelimen akuutin hyljinnän estoon *de novo* allogeenisestä munuaisensiirrosta (1–17-vuotiaat) (ks. kohta 4.2). Simulectia käytetään yhdessä siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidipohjaisen immunosuppressiohoidon kanssa, jos potilaalla on alle 80 % paneelireaktiivisia vasta-aineita, tai yhdessä siklosporiinimikroemulsiosta, kortikosteroideista ja joko atsatiopriinista tai mykofenolaattimofetiilista koostuvan immunosuppressiivisen kolmoisylläpito-ohjelmien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain elinsiirtopotilaiden immunosuppressiiviseen hoitoon perehtyneet lääkärit saavat määrätä Simulectia. Simulect tulee antaa aina pätevän lääkärin valvonnassa.

Simulectia **ei saa** antaa, ellei ei ole ehdottoman varmaa, että potilas tulee saamaan siirteen ja samanaikaista immunosuppressiohoitoa.

Simulectia käytetään yhdessä siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidipohjaisen immunosuppressiohoidon kanssa. Sitä voidaan käyttää myös yhdessä siklosporiinimikroemulsiosta, kortikosteroideista ja joko atsatiopriinista tai mykofenolaattimofetiilista koostuvan immunosuppressiivisen kolmoishoidon kanssa.

Annostus

Aikuiset

Tavanomainen kokonaisannos on 40 mg jaettuna kahteen 20 mg:n annokseen.

Ensimmäinen 20 mg:n annos annetaan enintään 2 tuntia ennen elinsiirtoa. Toinen 20 mg:n annos annetaan neljän päivän kuluttua elinsiirrosta. Toinen annos jätetään antamatta, jos potilas saa Simulectista vaikean yliherkkyysoireyksen tai jos potilaalle kehittyy leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, esim. jos siirre menetetään (ks. kohta 4.4).

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Alle 35 kg painaville lapsipotilaille suositeltu kokonaisannos on 20 mg jaettuna kahteen 10 mg:n annokseen. Vähintään 35 kg painavien lapsipotilaiden suositusannos on sama kuin aikuisten, eli kokonaisannos on 40 mg jaettuna kahteen 20 mg:n annokseen.

Ensimmäinen annos annetaan enintään 2 tuntia ennen elinsiirtoa. Toinen annos annetaan neljän päivän kuluttua elinsiirrosta. Toinen annos jätetään antamatta, jos potilas saa Simulectista vaikean yliherkkyysoireyksen tai jos potilaalle kehittyy leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, esim. jos siirre menetetään (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden Simulect-hoidosta on vain vähän tietoa, mutta mikään ei viittaa siihen, että iäkkäille potilaille olisi käytettävä eri annostusta kuin nuoremmille aikuisille.

Antotapa

Käyttövalmis Simulect voidaan antaa bolusinjektiona laskimoon tai 20–30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Simulectia saavia potilaita on aina hoidettava laitoksissa, joiden varustukseen kuuluvat asianmukaiset laboratorio- ja tukihoitoresurssit, mm. vaikeiden yliherkkyysoireysoireiden hoitamiseen tarvittavat lääkkeet, ja joissa on asianmukaisesti koulutettu henkilökunta.

Immunosuppressiivinen yhdistelmähoito lisää infektioalttiutta, mukaan lukien opportunistiset infektiot, kuolemaan johtavat infektiot ja sepsis. Riski suurenee immunosuppressiivisen kokonaiskuorman mukana.

Simulectia **ei saa** antaa, ellei ei ole ehdottoman varmaa, että potilas tulee saamaan siirteen ja samanaikaista immunosuppressiohoitoa.

Yliherkkyysoireet

Vaikeita akuutteja (alle 24 tuntia) yliherkkyysoireitä on todettu sekä Simulectin ensimmäisen antokerran yhteydessä että myöhemmistä hoitokajoista aiheutuneen uudelleenaltistuksen seurauksena. Yliherkkyysoireiden yhteydessä on todettu anafylaktoidistyyppisiä reaktioita, mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa, aivastelua, hengityksen vinkumista, hypotensiota, takykardiaa, hengenahdistusta, bronkospasmia, keuhkoedeemaa, sydämen vajaatoimintaa, hengityselinten vajaatoimintaa ja kapillaarivuoto-oireyhtymää. Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysoire, Simulect-hoito on lopetettava, eikä uusia annoksia saa antaa. Varovaisuutta on noudatettava, kun Simulectia aiemmin saaneille potilaille aloitetaan uusi Simulect-hoitokajo. Tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella yliherkkyysoireiden riski on tietyillä potilailla tavallista suurempi. Tähän riskiryhmään kuuluvat ne potilaat, joilla ensimmäisen Simulect-annoksen kanssa annettava immunosuppressiohoito joudutaan keskeyttämään ennenaikaisesti esim. elinsiirron peruuntumisen tai siirteen menetyksen takia. Joillakin näistä potilaista todettiin akuutteja yliherkkyysoireitä, kun Simulectia annettiin seuraavan elinsiirron yhteydessä uudestaan.

Kasvaimet ja infektiot

Immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa (johon voi sisältyä myös basiliksimabia) saavilla elinsiirtopotilailla on tavallista suurempi lymfoproliferatiivisten sairauksien (mm. lymfooman) ja opportunististen infektioiden (mm. sytomegalovirus [CMV], BK-virus) riski. Kliinisissä tutkimuksissa opportunististen infektioiden esiintyvyys immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla oli sama sekä Simulectin kanssa että ilman. Kahden viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen yhdistelmäanalyyseissä basiliksimabia sisältävien ja sitä sisältämättömien immunosuppressiivisten yhdistelmähoitojen välillä ei havaittu eroa pahanlaatuisten kasvainten tai lymfoproliferatiivisten sairauksien ilmaantuvuudessa (ks. kohta 4.8).

Rokotteet

Tietoja ei ole saatavilla elävän tai inaktivoitujen rokotteiden tehosta tai infektion välittymisestä elävästä rokotteesta Simulectia saavaan potilaaseen. Joka tapauksessa, elävää rokotetta ei suositella immunosuppressoidulle potilaalle. Elävää, heikennettyä rokotetta pitäisi siksi välttää antamasta Simulect-hoitoa saavalle potilaalle. Inaktivoitua rokotetta voidaan antaa immunosuppressoidulle potilaalle, vaste rokotteeseen voi kuitenkin olla riippuvainen immunosuppression asteesta, ja siksi rokotus Simulect-hoidon aikana voi olla vähemmän tehokas.

Käyttö sydämensiirroissa

Simulectin tehoa ja turvallisuutta akuutin hyljintäreaktion profylaksiassa ei ole osoitettu muilla elinsiirteiden vastaanottajilla kuin munuaissiirteiden vastaanottajilla. Simulectilla on raportoitu monessa pienessä kliinisessä tutkimuksessa sydänsiirteiden vastaanottajilla useammin vakavia sydäntapahtumia, kuten sydämenpysähdys (2,2 %), eteislepatus (1,9 %) ja sydämentykytys (1,4 %), kuin muilla induktioon käytetyillä aineilla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektioampulli, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Basiliksimabi on immunoglobuliini, joten metabolisia lääkeaineinteraktioita ei ole odotettavissa.

Siklosporiinimikroemulsion, steroidien, atsatiopriinin ja mykofenolaattimofetiilin lisäksi kliinisissä lääketutkimuksissa on annettu samanaikaisesti myös muita elinsiirroissa rutiinomaisesti käytettäviä lääkkeitä haittavaikutusten lisääntymättä. Samanaikaisesti on annettu mm. systeemisesti käytettäviä virus-, bakteeri- ja sienilääkkeitä, kipulääkkeitä ja verenpainelääkkeitä, kuten beetasalpaajia, kalsiuminestäjiä ja diureetteja.

Ihmisen hiirivasta-aineiden (HAMA) muodostusta todettiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 172 basiliksimabilla hoidettua potilasta, mutta vasta-ainemuodostus ei ennustanut lääkkeen kliinistä siedettävyyttä. Vasta-aineita kehittyi kahdelle 138 potilaasta, joita ei altistettu muromonabi-CD3:lle (OKT3), ja neljälle 34 potilaasta, jotka saivat samanaikaisesti muromonabi-CD3:a. Basiliksimabin käyttö ei ole este myöhemmälle hiiriperäisten lymfosyyttivasta-ainevalmisteiden käytölle.

Ensimmäisissä faasi III tutkimuksissa ilmeni siirtoleikkausta seuraavien 3 ensimmäisen kuukauden aikana 14 %:lla basiliksimabiryhmän potilaista ja 27 %:lla lumeryhmän potilaista akuutti hylkimisreaktio, joka hoidettiin vasta-aineilla (OKT 3 tai antitymosyyttiglobuliini/antilymfosyyttiglobuliini [ATG/ALG]). Haittatapahtumat tai infektiot eivät olleet basiliksimabi-ryhmässä sen yleisempiä kuin lumeryhmässäkään.

Joko atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia sisältävän kolmoishoidon ja basiliksimabin yhdistelmää on tutkittu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa. Basiliksimabin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 22 %, kun siklosporiinimikroemulsiota ja kortikosteroideja sisältävään hoitoon lisättiin atsatiopriini. Basiliksimabin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 51 %, kun siklosporiinimikroemulsiota ja kortikosteroideja sisältävään hoitoon lisättiin mykofenolaattimofetiili. Basiliksimabin käyttö yhdessä atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia sisältävän kolmoishoidon kanssa ei lisännyt basiliksimabiryhmässä ilmenneiden haittatapahtumien tai infektioiden määrää lumeryhmään verrattuna (ks. kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Simulectille on olemassa kontraindikaatio raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Basiliksimabilla saattaa olla haitallisia immunosuppressiivisia vaikutuksia raskauden kulkuun ja vastasyntyneeseen, jos tämä altistuu basiliksimabille rintamaidon kautta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 16 viikkoa hoidon jälkeen.

Eläinkokeista ja kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa basiliksimabin kulkeutumisesta rintamaitoon. Basiliksimabin IgG₁-luonteen perusteella on kuitenkin odotettavissa, että lääkeainetta kulkeutuu rintamaitoon. Imettämistä on siis vältettävä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Simulect-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Basiliksimabia on tutkittu munuaisensiirtopotilailla neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa Simulectia käytettiin induktioon yhdessä seuraavien immunosuppressiivisten hoitojen kanssa: siklosporiinimikroemulsio ja kortikosteroidit kahdessa tutkimuksessa (346 ja 380 potilasta), siklosporiinimikroemulsio, atsatiopriini ja kortikosteroidit yhdessä tutkimuksessa (340 potilasta) ja siklosporiinimikroemulsio, mykofenolaattimofetiili ja kortikosteroidit yhdessä tutkimuksessa (123 potilasta). Tietoa lääkkeen turvallisuudesta lapsipotilailla on saatu yhdestä munuaisensiirtopotilaille tehdystä avoimesta farmakokineettis-farmakodynaamisesta tutkimuksesta (41 potilasta).

Haittatapahtumien ilmaantuvuus: Edellä mainituissa neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa basiliksimabia annettiin suositusannoksena 590 potilaalle, ja haittavaikutusprofiili oli verrattavissa lumelääkettä saaneiden 595 potilaan haittavaikutusprofiiliin. Hoitoon liittyvien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus kaikilla näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla ei ollut merkittävästi erilainen basiliksimabiryhmissä (7,1–40 %) kuin lumeryhmissä (7,6–39 %).

Aikuispotilaat

Molemmissa hoitoryhmissä (basiliksimabi vs. lumelääke) yleisimpiä (> 20 %) kaksois- tai kolmoishoidon aikana ilmaantuneita haittavaikutuksia olivat ummetus, virtsatieinfektio, kipu, pahoinvointi, perifeerinen turvotus, hypertonia, anemia, päänsärky, hyperkalemia, hyperkolesterolemia, postoperatiivinen haavakomplikaatio, painonnousu, veren kreatiniiniarvon nousu, hypofosfatemia, ripuli ja ylähengitystieinfektio.

Pediatriset potilaat

Molemmissa painoryhmissä (< 35 kg vs. ≥ 35 kg) yleisimpiä (> 20 %) kaksoishoidon aikana ilmaantuneita haittavaikutuksia olivat virtsatieinfektio, hypertrikoosi, nuha, kuume, hypertonia, ylähengitystieinfektio, virusinfektio, sepsis ja ummetus.

Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus: Pahanlaatuisten kasvainten kokonaisilmaantuvuus kaikilla näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli sekä basiliksimabiryhmissä että verrokkiryhmissä samaa luokkaa. Lymfoomia/lymfoproliferatiivisia sairauksia todettiin 0,1 %:lla (1/701) basiliksimabihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla (2/595) lumelääkettä saaneista potilaista, molemmat yhdessä immunosuppressiivisen kaksois- tai kolmoishoidon kanssa. Muita pahanlaatuisia kasvaimia ilmoitettiin 1,0 %:lla (7/701) basiliksimabihoitoa saaneista potilaista ja 1,2 %:lla (7/595) lumehoitoa saaneista potilaista. Kahden viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen yhdistelmäanalyyseissä lymfoproliferatiivisten sairauksien ja syövän ilmaantuvuus oli yhtä suuri sekä basiliksimabilla (7 % (21/295)) että lumelääkkeellä (7 % (21/291)) (ks. kohta 4.4).

Infektioiden ilmaantuvuus: Virus-, bakteeri- ja sieni-infektioiden kokonaisilmaantuvuus ja profiili olivat samanlaisia riippumatta siitä, saivatko potilaat basiliksimabia vai lumelääkettä yhdessä immunosuppressiivisen kaksois- tai kolmoishoidon kanssa. Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli basiliksimabiryhmässä 75,9 % ja lumeryhmässä 75,6 %, ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli basiliksimabiryhmässä 26,1 % ja lumeryhmässä 24,8 %. Kaksois- tai kolmoishoidon yhteydessä todettujen CMV-infektioiden ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (14,6 % vs. 17,3 %) (ks. kohta 4.4).

Kaksois- tai kolmoishoidon yhteydessä todettu kuolleisuus ja kuolinsyyt olivat samankaltaisia sekä basiliksimabi-ryhmissä (2,9 %) että lumeryhmissä (2,6 %). Molemmissa hoitoryhmissä yleisin kuolinsyy oli jokin infektio (basiliksimabi = 1,3 %, lumelääke = 1,4 %). Kahden viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen yhdistelmäanalyyseissä kuolleisuus ja kuolinsyyt olivat molemmissa hoitoryhmissä samankaltaisia (basiliksimabi 15 %, lumelääke 11 %). Ensisijainen kuolinsyy oli jokin sydänperäinen häiriö kuten sydämen vajaatoiminta ja sydäninfarkti (basiliksimabi 5 %, lumelääke 4 %).

Listaus haittavaikutuksista markkinoilletulon jälkeisistä spontaaniraporteista

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat ilmoituksiin markkinoilletulon jälkeisistä spontaaniraporteista ja ne ovat järjestetty elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Koska nämä raportit ovat ilmoitettu vapaaehtoisesti ja perusjoukon koko on epävarma, ei voida aina luotettavasti arvioida niiden esiintymistiheyttä.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Yliherkkyys/anafylaktoidiset reaktiot, mm. ihottuma, nokkosihottuma, kutina, aivastelu, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi, hengenahdistus, keuhkoedeema, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, takykardia, hengityselinten vajaatoiminta, kapillaarivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4). Sytokiinioireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa basiliksimabia on annettu ihmisille jopa 60 mg:n kerta-annoksina ja 24 vuorokauden aikana useampana annoksena aina 150 mg:n kokonaisannokseen asti ilman akuutteja ei-toivottuja vaikutuksia.

Informaatiota prekliinisestä toksikologiasta ks. kohta 5.3.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC02.

Vaikutusmekanismi

Basiliksimabi on hiiren/ihmisen kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine (IgG_{1K}). Se vaikuttaa interleukiini 2-reseptorin alfa-antigeeniin (CD25-antigeeniin), joka ilmentyy T-lymfosyyttien pinnalla antigeenistimulaation seurauksena. Basiliksimabi sitoutuu spesifisesti ja suurella affiniteetilla (K_D -arvo 0,1 nM) sellaisten aktivoituneiden T-lymfosyyttien CD25-antigeeniin, jotka ilmentävät suuren affiniteetin interleukiini 2-reseptoria (IL-2R). Basiliksimabi estää näin interleukiini 2:n sitoutumisen reseptoriinsa, mikä on kriittinen T-solujen jakautumisen laukaiseva signaali allograftin hyljintään liittyvässä soluvälitteisessä immuunivasteessa. Interleukiini 2-reseptori salpautuu täydellisesti, ja salpausvaikutus kestää niin kauan kuin seerumin basiliksimabipitoisuus on yli 0,2 mikrog/ml (yleensä 4–6 viikkoa annon jälkeen). Kun pitoisuus laskee tämän tason alle, CD25-antigeenin ilmentyminen palaa 1–2 viikossa hoitoa edeltävälle tasolle. Basiliksimabi ei aiheuta luuydinsuppressiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Basiliksimabin teho siirteen hyljinnän estossa *de novo* -munuaisensiirron jälkeen on osoitettu kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Basiliksimabia verrattiin lumelääkkeeseen kahdessa 12 kuukautta kestäneessä monikeskustutkimuksessa (yhteensä 722 potilasta). Näissä tutkimuksissa todettiin, että samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa käytettynä basiliksimabi vähensi akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuutta merkitsevästi sekä 6 (31 % vs. 45 %, $p < 0,001$) että 12 (33 % vs. 48 %, $p < 0,001$) kuukauden sisällä elinsiirrosta. Basiliksimabihoitoa saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei todettu merkitseviä eroja siirteen elinkelpoisuudessa 6 ja 12 kuukauden jälkeen (12 kuukauden kohdalla basiliksimabiryhmässä oli menetetty 32 siirrettä (9 %) ja lumeryhmässä 37 siirrettä (10 %)). Akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuus oli oleellisesti pienempi basiliksimabi ja immunosuppressiivisen kolmoishoidon yhdistelmää saaneilla potilailla.

Tulokset kahdesta kaksoissokkoutetusta monikeskustutkimuksesta (yhteensä 463 potilasta), joissa basiliksimabia verrattiin lumelääkkeeseen, osoittivat, että basiliksimabi vähensi merkitsevästi akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuutta 6 kuukauden sisällä elinsiirrosta, kun sitä käytettiin samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion, kortikosteroidien ja joko atsatiopriinin (21 % vs. 35 %) tai mykofenolaattimofetiilin (15 % vs. 27 %) kanssa. Basiliksimabihoitoa saaneista potilaista 6 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 10 % oli menettänyt siirteen 6 kuukauden kohdalla. Haittatapahtumaprofiili oli hoitoryhmissä samankaltainen.

Kahden avoimen, viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen (yhteensä 586 potilasta) yhdistelmäanalyyseissä basiliksimabiryhmien ja lumeryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun siirtoelinten elinkelpoisuutta ja potilaiden elossaoloa tarkasteltiin kokonaisuutena. Jatkotutkimuksissa myös havaittiin, että potilailla, joille kehittyi akuutti hylkimisreaktio elinsiirtoa seuraavan vuoden aikana, esiintyi viiden vuoden seuranta-aikana enemmän siirteen menetyksiä ja kuolemia kuin potilailla, joille tällaista hylkimisreaktiota ei kehittynyt. Basiliksimabilla ei ollut vaikutusta näihin tapahtumiin.

Pediatriset potilaat

Basiliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa lapsilla tehdyssä tutkimuksessa.

Basiliksimabia käytettiin samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion ja steroidien kanssa kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 41 *de novo* -munuaisensiirron saaneita lapsipotilaita. Akuutti hylkimisreaktio kehittyi elinsiirtoa seuraavien 6 kuukauden aikana 14,6 %:lle potilaista ja elinsiirtoa seuraavien 12 kuukauden aikana 24,3 %:lle potilaista. Yleisesti ottaen haittatapahtumaprofiili vastasi lapsipotilaiden munuaisensiirroista saatua kliinistä kokemusta ja aikuisille tehdyissä kontrolloiduissa elinsiirtotutkimuksissa todettua haittatapahtumaprofiilia.

12 kuukauden pituisessa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monikeskustutkimuksessa tutkittiin basiliksimabin ja siklosporiinimikroemulsion, mykofenolaattimofetiilin ja steroidien yhdistelmää allogeenisen munuaissiirteen saaneilla lapsipotilailla. Ensisijainen tavoite tutkimuksessa oli osoittaa tämän yhdistelmän paremmuus verrattuna siklosporiinimikroemulsio-, mykofenolaattimofetiili- ja steroidihoitoon akuutin hylkimisreaktion estossa. Tutkimukseen osallistuneista 202 potilaasta 104 satunnaistettiin saamaan basiliksimabia ja 98 sai lumelääkettä. Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja (aika ensimmäiseen biopsialla varmennettuun akuuttiin hylkimisreaktioon [biopsy-proven acute rejection, BPAR] tai hoidon epäonnistumiseen, jonka määritelmä oli siirteen menetys, kuolema tai koetut hylkimisreaktiot elinsiirtoa seuranneiden 6 kuukauden aikana) toteutui 16,7 %:lla basiliksimabia saaneista potilaista ja 21,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun hylkimisreaktioiden rajatapaukset laskettiin mukaan ensisijaiseen tehoa mittaavaan vastemuuttujaan, vastaavat luvut olivat 26,0 % basiliksimabiryhmässä ja 23,9 % lumelääkeryhmässä, ilman tilastollisesti merkitsevää eroa basiliksimabin ja placeboryhmän välillä (riskisuhde: 1,04, 90 % luottamusväli: [0,64; 1,68]). BPAR-tapausten osuus oli 9,4 % basiliksimabiryhmässä ja 17,4 % lumelääkeryhmässä (riskisuhde: 0,50, 90 % luottamusväli: [0,25; 0,99]). Kun hylkimisreaktioiden rajatapaukset laskettiin mukaan, vastaavat luvut olivat 20,8 % basiliksimabiryhmässä ja 19,6 % lumelääkeryhmässä (riskisuhde: 1,01, 90 % luottamusväli: [0,59; 1,72]). Kokonaisturvallisuusprofiilit olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä. Haittavaikutusten esiintyvyys ja haittavaikutukset olivat kummassakin hoitoryhmässä verrannolliset ja käytetyille hoito-ohjelmille ja taustalla oleville sairauksille tyypilliset.

Immunogeenisuus

Basiliksimabihoitoa saaneista 339 munuaisensiirtopotilaasta, joilta määritettiin anti-idiotyypivasta-aineet, neljällä (1,2 %) todettiin anti-idiotyypivasta-aineita. Ihmisen antihirivasta-aineiden (HAMA) muodostumista seurattiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 172 basiliksimabia saavaa munuaisensiirtopotilasta. Vasta-aineita kehittyi kahdelle 138 potilaasta, joita ei altistettu muromonabi-CD3:lle, ja neljälle 34 potilaasta, jotka saivat samanaikaisesti muromonabi-CD3:a. Tämänhetkiset kliiniset tiedot muromonabi-CD3:n käytöstä basiliksimabihoitoa aiemmin saaneilla potilailla viittaavat siihen, ettei muromonabi-CD3:n tai muiden hiiriperäisten lymfosyyttivasta-ainevalmisteiden käyttö ole pois suljettua.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuiset

Aikuisilla munuaisensiirtopotilailla on tutkittu kerta-annosten ja toistuvien annosten farmakokinetiikkaa. Näissä tutkimuksissa kumulatiiviset annokset olivat 20–60 mg. Huippupitoisuus seerumissa oli 30 minuuttia kestävä 20 mg:n laskimoinfuusion jälkeen $7,1 \pm 5,1$ mg/l. C_{\max} ja AUC suurenevät suhteessa annokseen annostasolla 20–60 mg, mikä vastasi tutkittujen kerta-annosten vaihteluväliä. Vakaan tilan jakautumistilavuus oli $8,6 \pm 4,1$ l. basiliksimabin jakautumisen laajuutta ja määrää kehon eri tiloihin ei ole täysin tutkittu. *In vitro* -tutkimukset ihmisen kudoksilla viittaavat siihen, että basiliksimabi sitoutuu vain aktivoituneisiin lymfosyytteihin ja makrofageihin/monosyytteihin. Terminaalinen puoliintumisaika oli $7,2 \pm 3,2$ vuorokautta. Kokonaispuhdistuma oli 41 ± 19 ml/h.

Aikuispotilaiden painon tai sukupuolen ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi jakautumistilavuuteen tai puhdistumaan. Iällä, sukupuolella tai rodulla ei ollut vaikutusta eliminaation puoliintumisaikaan.

Pediatriset potilaat

Basiliksimabin farmakokinetiikkaa selvitettiin tutkimuksessa, johon osallistui 39 *de novo* -munuaisensiirron läpikäynyttä lapsipotilasta. Pikkulapsilla ja lapsilla (ikä 1–11 vuotta, $n = 25$) vakaan tilan jakautumistilavuus oli $4,8 \pm 2,1$ l, puoliintumisaika oli $9,5 \pm 4,5$ vuorokautta ja puhdistuma oli 17 ± 6 ml/h. Jakautumistilavuus ja puhdistuma olivat noin 50 % pienemmät kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla. Tässä ikäryhmässä ikä (1–11 vuotta), paino (9–37 kg) tai kehon pinta-ala ($0,44$ – $1,20$ m²) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi lääkkeen dispositiota kuvaaviin muuttujiin. Nuorilla (ikä 12–16 vuotta, $n = 14$) vakaan tilan jakautumistilavuus oli $7,8 \pm 5,1$ l, puoliintumisaika oli $9,1 \pm 3,9$ vuorokautta ja puhdistuma oli 31 ± 19 ml/h. Lääkkeen dispositio oli nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla. Seerumin lääkepitoisuuden ja reseptorien saturaation suhde määritettiin 13 potilaalta, ja tulokset olivat samankaltaiset kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta ei todettu, kun reesusapinat saivat laskimoon joko enintään 5 mg/kg basiliksimabia kahdesti viikossa 4 viikon ajan, jota seurasi 8 viikon vieroitusjakso, tai 24 mg/kg basiliksimabia viikossa 39 viikon ajan, jota seurasi 13 viikon vieroitusjakso. 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa suurimmalla annoksella aikaansaatu altistus (AUC) oli noin 1 000-kertainen verrattuna potilaisiin, jotka saivat kliinisen suositusannoksen samanaikaisesti immunosuppressiivisen hoidon kanssa.

Makakeilla ei todettu emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta, kun basiliksimabia annettiin injektioina jopa 5 mg/kg kahdesti viikossa organogeneesin aikana.

Mutageenisuutta ei todettu *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Kaliumdivetyfosfaatti
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumkloridi
Sakkarosi
Mannitoli (E421)
Glysiini

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 3 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöajan stabiilisuus on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C – 8°C:ssa tai 4 tunnin ajan huoneenlämmössä (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C - 8°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Simulect-kuiva-aine

Väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, harmaa fluoresiinipinnoitettu ja alumiinirenkaalla ankkuroitu butyylikumitulppa, sininen polypropyleenirepäisykorkki, sisältäen 20 mg basiliksimabia injektio- tai infuusiokuiva-aineena.

Liuotin

Väritön lasiampulli, tyyppin I lasia, sisältäen 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Simulectia on saatavana myös 10 mg basiliksimabia sisältävinä injektiopulloina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

Infuusio- tai injektioneste saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä mukana toimitettavasta ampullista 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä aseptisesti Simulect-kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Ravista injektiopulloa varovasti kuiva-aineen liuottamiseksi, vältä vaahtoamista. Käyttövalmis, väritön, kirkas tai opalisoiva liuos tulisi käyttää heti. Käyttövalmiiksi saatettuja liuoksia tulisi silmämääräisesti tutkia partikkelien toteamiseksi ennen antamista. Älä käytä jos huomaat vierasperäistä ainetta liuoksessa. Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöajan stabiilisuus on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C – 8°C:ssa tai 4 tunnin ajan huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta näkökannalta tuote tulisi käyttää heti. Jos tuotetta ei käytetä heti, käyttöajan säilytysajat ja olosuhteet ennen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä 24 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.

Käyttövalmis liuos on isotoninen, ja se voidaan joko antaa bolusinjektiona tai laimentaa fysiologisella natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä vähintään 50 ml:n tilavuuteen.

Simulectin ja muiden laskimoon tarkoitettu annettavien lääkevalmisteiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa, joten Simulectia ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin ja se on aina annettava eri infuusioletkun kautta.

Yhteensopivuus useiden infuusiolaitteistojen kanssa on varmistettu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/084/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. lokakuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simulect 10 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 10 mg basiliksimabia*.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 4 mg basiliksimabia.

* Hiiren/ihmisen kimeerinen monoklonaalinen yhdistelmä vasta-aine, joka vaikuttaa interleukiini 2-reseptorin alfa- ja gamma-alketjuun (CD25-antigeeniin), ja on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren myeloomasolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen jauhe

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Simulect on tarkoitettu aikuisille potilaille ja lapsipotilaille siirtoelimen akuutin hyljinnän estoon *de novo* allogeenisen munuaisensiirron jälkeen (1–17-vuotiaat) (ks. kohta 4.2). Simulectia käytetään yhdessä siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidipohjaisen immunosuppressiohoidon kanssa, jos potilaalla on alle 80 % paneelireaktiivisia vasta-aineita, tai yhdessä siklosporiinimikroemulsiosta, kortikosteroideista ja joko atsatiopriinista tai mykofenolaattimofetiilista koostuvan immunosuppressiivisen kolmoisylläpito-hoidon kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain elinsiirtopotilaiden immunosuppressiiviseen hoitoon perehtyneet lääkärit saavat määrätä Simulectia. Simulect tulee antaa aina pätevän lääkärin valvonnassa.

Simulectia **ei saa** antaa, ellei ei ole ehdottoman varmaa, että potilas tulee saamaan siirteen ja samanaikaista immunosuppressiohoitoa.

Simulectia käytetään yhdessä siklosporiinimikroemulsio- ja kortikosteroidipohjaisen immunosuppressiohoidon kanssa. Sitä voidaan käyttää myös yhdessä siklosporiinimikroemulsiosta, kortikosteroideista ja joko atsatiopriinista tai mykofenolaattimofetiilista koostuvan immunosuppressiivisen kolmoishoidon kanssa.

Annostus

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Alle 35 kg painaville lapsipotilaille suositeltu kokonaisannos on 20 mg jaettuna kahteen 10 mg:n annokseen. Vähintään 35 kg painavien lapsipotilaiden suositusannos on sama kuin aikuisten, eli kokonaisannos on 40 mg jaettuna kahteen 20 mg:n annokseen.

Ensimmäinen annos annetaan enintään 2 tuntia ennen elinsiirtoa. Toinen annos annetaan neljän päivän kuluttua elinsiirrosta. Toinen annos jätetään antamatta, jos potilas saa Simulectista vaikean yliherkkyysoireyksen tai jos potilaalle kehittyy leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita, esim. jos siirre menetetään (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Tavanomainen kokonaisannos on 40 mg jaettuna kahteen 20 mg:n annokseen.

Ensimmäinen 20 mg:n annos annetaan enintään 2 tuntia ennen elinsiirtoa. Toinen 20 mg:n annos annetaan neljän päivän kuluttua elinsiirrosta. Toinen annos jätetään antamatta, jos potilas saa Simulectista vaikean yliherkkyysoireyksen tai jos potilaalle kehittyy leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, esim. jos siirre menetetään (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden Simulect-hoidosta on vain vähän tietoa, mutta mikään ei viittaa siihen, että iäkkäille potilaille olisi käytettävä eri annostusta kuin nuoremmille aikuisille.

Antotapa

Käyttövalmis Simulect voidaan antaa bolusinjektiona laskimoon tai 20–30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Simulectia saavia potilaita on aina hoidettava laitoksissa, joiden varustukseen kuuluvat asianmukaiset laboratorio- ja tukihoitoresurssit, mm. vaikeiden yliherkkyysoireysoireiden hoitamiseen tarvittavat lääkkeet, ja joissa on asianmukaisesti koulutettu henkilökunta.

Immunosuppressiivinen yhdistelmähoito lisää infektiotilaa, mukaan lukien opportunistiset infektiot, kuolemaan johtavat infektiot ja sepsis. Riski suurenee immunosuppressiivisen kokonaiskuorman mukana.

Simulectia **ei saa** antaa, ellei ei ole ehdottoman varmaa, että potilas tulee saamaan siirteen ja samanaikaista immunosuppressiohoitoa.

Yliherkkyysoireet

Vaikeita akuutteja (alle 24 tuntia) yliherkkyysoireitä on todettu sekä Simulectin ensimmäisen antokerran yhteydessä että myöhemmistä hoitajaksoista aiheutuneen uudelleenaltistuksen seurauksena. Yliherkkyysoireiden yhteydessä on todettu anafylaktoidistyyppisiä reaktioita, mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa, aivastelua, hengityksen vinkumista, hypotensiota, takykardiaa, hengenahdistusta, bronkospasmia, keuhkoödeemaa, sydämen vajaatoimintaa, hengityselinten vajaatoimintaa ja kapillaarivuoto-oireyhtymää. Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysoire, Simulect-hoito on lopetettava, eikä uusia annoksia saa antaa. Varovaisuutta on noudatettava, kun Simulectia aiemmin saaneille potilaille aloitetaan uusi Simulect-hoitajakso. Tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella yliherkkyysoireiden riski on tietyillä potilailla tavallista suurempi. Tähän riskiryhmään kuuluvat ne potilaat, joilla ensimmäisen Simulect-annoksen kanssa annettava immunosuppressiohoito joudutaan keskeyttämään ennen aikaisesti esim. elinsiirron peruuntumisen tai siirteen menetyksen takia. Joillakin näistä potilaista todettiin akuutteja yliherkkyysoireitä, kun Simulectia annettiin seuraavan elinsiirron yhteydessä uudestaan.

Kasvaimet ja infektiot

Immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa (johon voi sisältyä myös basiliksimabia) saavilla elinsiirtopotilailla on tavallista suurempi lymfoproliferatiivisten sairauksien (mm. lymfooman) ja opportunististen infektioiden (mm. sytomegalovirus [CMV], BK-virus) riski. Kliinisissä tutkimuksissa opportunististen infektioiden esiintyvyys immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla oli sama sekä Simulectin kanssa että ilman. Kahden viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen yhdistelmäanalyyseissä basiliksimabia sisältäneiden ja sitä sisältämättömien immunosuppressiivisten yhdistelmähoitojen välillä ei havaittu eroa pahanlaatuisten kasvainten tai lymfoproliferatiivisten sairauksien ilmaantuvuudessa (ks. kohta 4.8).

Rokotteet

Tietoja ei ole saatavilla elävän tai inaktivoituneen rokotteen tehosta tai infektion välittymisestä elävästä rokotteesta Simulectia saavaan potilaaseen. Joka tapauksessa, elävää rokotetta ei suositella immunosuppressoidulle potilaalle. Elävää, heikennettyä rokotetta pitäisi siksi välttää antamasta Simulect-hoitoa saavalle potilaalle. Inaktivoitua rokotetta voidaan antaa immunosuppressoidulle potilaalle, vaste rokotteeseen voi kuitenkin olla riippuvainen immunosuppression asteesta, ja siksi rokotus Simulect-hoidon aikana voi olla vähemmän tehokas.

Käyttö sydämensiirroissa

Simulectin tehoa ja turvallisuutta akuutin hyljintäreaktion profylaksiassa ei ole osoitettu muilla elinsiirteiden vastaanottajilla kuin munuaissiirteiden vastaanottajilla. Simulectilla on raportoitu monessa pienessä kliinisessä tutkimuksessa sydänsiirteiden vastaanottajilla useammin vakavia sydäntapahtumia, kuten sydämenpysähdys (2,2 %), eteislepatus (1,9 %) ja sydämentykytys (1,4 %), kuin muilla induktioon käytetyillä aineilla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektioampulli, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Basiliksimabi on immunoglobuliini, joten metabolisia lääkeaineinteraktioita ei ole odotettavissa.

Siklosporiinimikroemulsion, steroidien, atsatiopriinin ja mykofenolaattimofetiilin lisäksi kliinisissä lääketutkimuksissa on annettu samanaikaisesti myös muita elinsiirroissa rutiinomaisesti käytettäviä lääkkeitä haittavaikutusten lisääntymättä. Samanaikaisesti on annettu mm. systeemisesti käytettäviä virus-, bakteri- ja sienilääkkeitä, kipulääkkeitä ja verenpainelääkkeitä, kuten beetasalpaajia, kalsiuminestäjiä ja diureetteja.

Ihmisen hiirivasta-aineiden (HAMA) muodostusta todettiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 172 basiliksimabilla hoidettua potilasta, mutta vasta-ainemuodostus ei ennustanut lääkkeen kliinistä siedettävyyttä. Vasta-aineita kehittyi kahdelle 138 potilaasta, joita ei altistettu muromonabi-CD3:lle (OKT3), ja neljälle 34 potilaasta, jotka saivat samanaikaisesti muromonabi-CD3:a. Basiliksimabin käyttö ei ole este myöhemmälle hiiriperäisten lymfosyyttivasta-ainevalmisteiden käytölle.

Ensimmäisissä faasi III tutkimuksissa ilmeni siirtoleikkausta seuraavien 3 ensimmäisen kuukauden aikana 14 %:lla basiliksimabiryhmän potilaista ja 27 %:lla lumeryhmän potilaista akuutti hylkimisreaktio, joka hoidettiin vasta-aineilla (OKT 3 tai antitymosyyttiglobuliini/antilymfosyyttiglobuliini [ATG/ALG]). Haittatapahtumat tai infektiot eivät olleet basiliksimabi-ryhmässä sen yleisempiä kuin lumeryhmässäkään.

Joko atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia sisältävän kolmoishoidon ja basiliksimabin yhdistelmää on tutkittu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa. Basiliksimabin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 22 %, kun siklosporiinimikroemulsiota ja kortikosteroideja sisältävään hoitoon lisättiin atsatiopriini. Basiliksimabin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 51 %, kun siklosporiinimikroemulsiota ja kortikosteroideja sisältävään hoitoon lisättiin mykofenolaattimofetiili. Basiliksimabin käyttö yhdessä atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia sisältävän kolmoishoidon kanssa ei lisännyt basiliksimabiryhmässä ilmenneiden haittatapahtumien tai infektioiden määrää lumeryhmään verrattuna (ks. kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Simulectille on olemassa kontraindikaatio raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Basiliksimabilla saattaa olla haitallisia immunosuppressiivisia vaikutuksia raskauden kulkuun ja vastasyntyneeseen, jos tämä altistuu basiliksimabille rintamaidon kautta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 16 viikkoa hoidon jälkeen.

Eläinkokeista ja kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa basiliksimabin kulkeutumisesta rintamaitoon. Basiliksimabin IgG₁-luonteen perusteella on kuitenkin odotettavissa, että lääkeainetta kulkeutuu rintamaitoon. Imettämistä on siis vältettävä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Simulect-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Basiliksimabia on tutkittu munuaisensiirtopotilailla neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa Simulectia käytettiin induktioon yhdessä seuraavien immunosuppressiivisten hoitojen kanssa: siklosporiinimikroemulsio ja kortikosteroidit kahdessa tutkimuksessa (346 ja 380 potilasta), siklosporiinimikroemulsio, atsatiopriini ja kortikosteroidit yhdessä tutkimuksessa (340 potilasta) ja siklosporiinimikroemulsio, mykofenolaattimofetiili ja kortikosteroidit yhdessä tutkimuksessa (123 potilasta). Tietoa lääkkeen turvallisuudesta lapsipotilailla on saatu yhdestä munuaisensiirtopotilaille tehdystä avoimesta farmakokineettis-farmakodynaamisesta tutkimuksesta (41 potilasta).

Haattatapahtumien ilmaantuvuus: Edellä mainituissa neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa basiliksimabia annettiin suositusannoksena 590 potilaalle, ja haattavaikutusprofiili oli verrattavissa lumelääkettä saaneiden 595 potilaan haattavaikutusprofiiliin. Hoitoon liittyvien haattatapahtumien kokonaisilmaantuvuus kaikilla näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla ei ollut merkittävästi erilainen basiliksimabiryhmissä (7,1–40 %) kuin lumeryhmissä (7,6–39 %).

Aikuipotilaat

Molemmissa hoitoryhmissä (basiliksimabi vs. lumelääke) yleisimpiä (> 20 %) kaksois- tai kolmoishoidon aikana ilmaantuneita haattavaikutuksia olivat ummetus, virtsatieinfektio, kipu, pahoinvointi, perifeerinen turvotus, hypertonia, anemia, päänsärky, hyperkalemia, hyperkolesterolemia, postoperatiivinen haavakomplikaatio, painonnousu, veren kreatiniiniarvon nousu, hypofosfatemia, ripuli ja ylähengitystieinfektio.

Pediatriset potilaat

Molemmissa painoryhmissä (< 35 kg vs. ≥ 35 kg) yleisimpiä (> 20 %) kaksoishoidon aikana ilmaantuneita haattavaikutuksia olivat virtsatieinfektio, hypertrikoosi, nuha, kuume, hypertonia, ylähengitystieinfektio, virusinfektio, sepsis ja ummetus.

Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus: Pahanlaatuisten kasvainten kokonaisilmaantuvuus kaikilla näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli sekä basiliksimabiryhmissä että verrokkiryhmissä samaa luokkaa. Lymfoomia/lymfoproliferatiivisia sairauksia todettiin 0,1 %:lla (1/701) basiliksimabihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla (2/595) lumelääkettä saaneista potilaista, molemmat yhdessä immunosuppressiivisen kaksois- tai kolmoishoidon kanssa. Muita pahanlaatuisia kasvaimia ilmoitettiin 1,0 %:lla (7/701) basiliksimabihoitoa saaneista potilaista ja 1,2 %:lla (7/595) lumehoitoa saaneista potilaista. Kahden viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen yhdistelmäanalyyseissä lymfoproliferatiivisten sairauksien ja syövän ilmaantuvuus oli yhtä suuri sekä basiliksimabilla (7 % (21/295)) että lumelääkkeellä (7 % (21/291)) (ks. kohta 4.4).

Infektioiden ilmaantuvuus: Virus-, bakteeri- ja sieni-infektioiden kokonaisilmaantuvuus ja profiili olivat samanlaisia riippumatta siitä, saivatko potilaat basiliksimabia vai lumelääkettä yhdessä immunosuppressiivisen kaksois- tai kolmoishoidon kanssa. Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli basiliksimabiryhmässä 75,9 % ja lumeryhmässä 75,6 %, ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli basiliksimabiryhmässä 26,1 % ja lumeryhmässä 24,8 %. Kaksois- tai kolmoishoidon yhteydessä todettujen CMV-infektioiden ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (14,6 % vs. 17,3 %) (ks. kohta 4.4).

Kaksois- tai kolmoishoidon yhteydessä todettu kuolleisuus ja kuolinsyyt olivat samankaltaisia sekä basiliksimabi-ryhmissä (2,9 %) että lumeryhmissä (2,6 %). Molemmissa hoitoryhmissä yleisin kuolinsyy oli jokin infektio (basiliksimabi = 1,3 %, lumelääke = 1,4 %). Kahden viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen yhdistelmäanalyyseissä kuolleisuus ja kuolinsyyt olivat molemmissa hoitoryhmissä samankaltaisia (basiliksimabi 15 %, lumelääke 11 %). Ensisijainen kuolinsyy oli jokin sydänperäinen häiriö kuten sydämen vajaatoiminta ja sydäninfarkti (basiliksimabi 5 %, lumelääke 4 %).

Listaus haattavaikutuksista markkinoilletulon jälkeisistä spontaaniraporteista

Seuraavat haattavaikutukset perustuvat ilmoituksiin markkinoilletulon jälkeisistä spontaaniraporteista ja ne ovat järjestetty elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Koska nämä raportit ovat ilmoitettu vapaaehtoisesti ja perusjoukon koko on epävarma, ei voida aina luotettavasti arvioida niiden esiintymistiheyttä.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Yliherkkyys/anafylaktoidiset reaktiot, mm. ihottuma, nokkosihottuma, kutina, aivastelu, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi, hengenahdistus, keuhkoedeema, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, takykardia, hengityselinten vajaatoiminta, kapillaarivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4). Sytokiinioireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisisä tutkimuksissa basiliksımabia on annettu ihmisille jopa 60 mg:n kerta-annoksina ja 24 vuorokauden aikana useampana annoksena aina 150 mg:n kokonaisannokseen asti ilman akuutteja ei-toivottuja vaikutuksia.

Informaatiota prekliinisestä toksikologiasta ks. kohta 5.3.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC02.

Vaikutusmekanismi

Basiliksımabi on hiiren/ihmisen kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine (IgG_{1K}). Se vaikuttaa interleukiini 2-reseptorin alfaketjuun (CD25-antigeeniin), joka ilmentyy T-lymfosyyttien pinnalla antigeenistimulaation seurauksena. Basiliksımabi sitoutuu spesifisesti ja suurella affiniteetilla (K_D-arvo 0,1 nM) sellaisten aktivoituneiden T-lymfosyyttien CD25-antigeeniin, jotka ilmentävät suuren affiniteetin interleukiini 2-reseptoria (IL-2R). Basiliksımabi estää näin interleukiini 2:n sitoutumisen reseptoriinsa, mikä on kriittinen T-solujen jakautumisen laukaiseva signaali allograftin hyljintään liittyvässä soluvälitteisessä immuunivasteessa. Interleukiini 2-reseptori salpautuu täydellisesti, ja salpausvaikutus kestää niin kauan kuin seerumin basiliksımabipitoisuus on yli 0,2 mikrog/ml (yleensä 4–6 viikkoa annon jälkeen). Kun pitoisuus laskee tämän tason alle, CD25-antigeenin ilmentyminen palaa 1–2 viikossa hoitoa edeltävälle tasolle. Basiliksımabi ei aiheuta luuydinsuppressiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Basiliksımabin teho siirteen hyljinnän estossa *de novo* -munuaisensiirron jälkeen on osoitettu kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Basiliksımabia verrattiin lumelääkkeeseen kahdessa 12 kuukautta kestäneessä monikeskustutkimuksessa (yhteensä 722 potilasta). Näissä tutkimuksissa todettiin, että samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa käytettynä basiliksımabi vähensi akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuutta merkitsevästi sekä 6 (31 % vs. 45 %, p < 0,001) että 12 (33 % vs. 48 %, p < 0,001) kuukauden sisällä elinsiirrosta. Basiliksımabihoitoa saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei todettu merkitseviä eroja siirteen elinkelpoisuudessa 6 ja 12 kuukauden jälkeen (12 kuukauden kohdalla basiliksımabiryhmässä oli menetetty 32 siirrettä (9 %) ja lumeryhmässä 37 siirrettä (10 %)). Akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuus oli oleellisesti pienempi basiliksımabi ja immunosuppressiivisen kolmoishoidon yhdistelmää saaneilla potilailla.

Tulokset kahdesta kaksoissokkoutetusta monikeskustutkimuksesta (yhteensä 463 potilasta), joissa basiliksımabia verrattiin lumelääkkeeseen, osoittivat, että basiliksımabi vähensi merkitsevästi akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuutta 6 kuukauden sisällä elinsiirrosta, kun sitä käytettiin samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion, kortikosteroidien ja joko atsatiopriinin (21 % vs. 35 %) tai mykofenolaattimofetiilin (15 % vs. 27 %) kanssa. basiliksımabihoitoa saaneista potilaista 6 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 10 % oli menettänyt siirteen 6 kuukauden kohdalla. Haittapaatumaprofiili oli hoitoryhmissä samankaltainen.

Kahden avoimen, viisi vuotta kestäneen jatkotutkimuksen (yhteensä 586 potilasta) yhdistelmäanalyyseissä basiliksimabiryhmien ja lumeryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun siirtoelinten elinkelpoisuutta ja potilaiden elossaoloa tarkasteltiin kokonaisuutena. Jatkotutkimuksissa myös havaittiin, että potilailla, joille kehittyi akuutti hylkimisreaktio elinsiirtoa seuraavan vuoden aikana, esiintyi viiden vuoden seuranta-aikana enemmän siirteen menetyksiä ja kuolemia kuin potilailla, joille tällaista hylkimisreaktiota ei kehittynyt. Basiliksimabilla ei ollut vaikutusta näihin tapahtumiin.

Pediatriset potilaat

Basiliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa lapsilla tehdyssä tutkimuksessa.

Basiliksimabia käytettiin samanaikaisesti siklosporiinimikroemulsion ja steroidien kanssa kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 41 *de novo* -munuaisensiirron saaneita lapsipotilaita. Akuutti hylkimisreaktio kehittyi elinsiirtoa seuraavien 6 kuukauden aikana 14,6 %:lle potilaista ja elinsiirtoa seuraavien 12 kuukauden aikana 24,3 %:lle potilaista. Yleisesti ottaen haittatapahtumaprofiili vastasi lapsipotilaiden munuaisensiirroista saatua kliinistä kokemusta ja aikuisille tehdyissä kontrolloiduissa elinsiirtotutkimuksissa todettua haittatapahtumaprofiilia.

12 kuukauden pituisessa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monikeskustutkimuksessa tutkittiin basiliksimabin ja siklosporiinimikroemulsion, mykofenolaattimofetiilin ja steroidien yhdistelmää allogeenisen munuaissiirteen saaneilla lapsipotilailla. Ensisijainen tavoite tutkimuksessa oli osoittaa tämän yhdistelmän paremmuus verrattuna siklosporiinimikroemulsio-, mykofenolaattimofetiili- ja steroidihoitoon akuutin hylkimisreaktion estossa. Tutkimukseen osallistuneista 202 potilaasta 104 satunnaistettiin saamaan basiliksimabia ja 98 sai lumelääkettä. Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja (aika ensimmäiseen biopsialla varmennettuun akuuttiin hylkimisreaktioon [biopsy-proven acute rejection, BPAR] tai hoidon epäonnistumiseen, jonka määritelmä oli siirteen menetys, kuolema tai koetut hylkimisreaktiot elinsiirtoa seuranneiden 6 kuukauden aikana) toteutui 16,7 %:lla basiliksimabia saaneista potilaista ja 21,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun hylkimisreaktioiden rajatapaukset laskettiin mukaan ensisijaiseen tehoa mittaavaan vastemuuttujaan, vastaavat luvut olivat 26,0 % basiliksimabiryhmässä ja 23,9 % lumelääkeryhmässä, ilman tilastollisesti merkitsevää eroa basiliksimabin ja placeboryhmän välillä (riskisuhde: 1,04, 90 % luottamusväli: [0,64; 1,68]). BPAR-tapausten osuus oli 9,4 % basiliksimabiryhmässä ja 17,4 % lumelääkeryhmässä (riskisuhde: 0,50, 90 % luottamusväli: [0,25; 0,99]). Kun hylkimisreaktioiden rajatapaukset laskettiin mukaan, vastaavat luvut olivat 20,8 % basiliksimabiryhmässä ja 19,6 % lumelääkeryhmässä (riskisuhde: 1,01, 90 % luottamusväli: [0,59; 1,72]). Kokonaisturvallisuusprofiilit olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä. Haittavaikutusten esiintyvyys ja haittavaikutukset olivat kummassakin hoitoryhmässä verrannolliset ja käytetyille hoito-ohjelmille ja taustalla oleville sairauksille tyypilliset.

Immunogeenisuus

Basiliksimabihoitoa saaneista 339 munuaisensiirtopotilaasta, joilta määritettiin anti-idiotyypivasta-aineet, neljällä (1,2 %) todettiin anti-idiotyypivasta-aineita. Ihmisen antihiirovasta-aineiden (HAMA) muodostumista seurattiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 172 basiliksimabia saavaa munuaisensiirtopotilasta. Vasta-aineita kehittyi kahdelle 138 potilaasta, joita ei altistettu muromonabi-CD3:lle, ja neljälle 34 potilaasta, jotka saivat samanaikaisesti muromonabi-CD3:a. Tämänhetkiset kliiniset tiedot muromonabi-CD3:n käytöstä basiliksimabihoitoa aiemmin saaneilla potilailla viittaavat siihen, ettei muromonabi-CD3:n tai muiden hiiriperäisten lymfosyyttivasta-ainevalmisteiden käyttö ole pois suljettua.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuiset

Aikuisilla munuaisensiirtopotilailla on tutkittu kerta-annosten ja toistuvien annosten farmakokinetiikkaa. Näissä tutkimuksissa kumulatiiviset annokset olivat 20–60 mg. Huippupitoisuus seerumissa oli 30 minuuttia kestävä 20 mg:n laskimoinfuusion jälkeen $7,1 \pm 5,1$ mg/l. C_{\max} ja AUC suurenevät suhteessa annokseen annostasolla 20–60 mg, mikä vastasi tutkittujen kerta-annosten vaihteluväliä. Vakaan tilan jakautumistilavuus oli $8,6 \pm 4,1$ l. basiliksimabin jakautumisen laajuutta ja määrää kehon eri tiloihin ei ole täysin tutkittu. *In vitro* -tutkimukset ihmisen kudoksilla viittaavat siihen, että basiliksimabi sitoutuu vain aktivoituneisiin lymfosyytteihin ja makrofageihin/monosyytteihin. Terminaalinen puoliintumisaika oli $7,2 \pm 3,2$ vuorokautta. Kokonaispuhdistuma oli 41 ± 19 ml/h.

Aikuispotilaiden painon tai sukupuolen ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi jakautumistilavuuteen tai puhdistumaan. Iällä, sukupuolella tai rodulla ei ollut vaikutusta eliminaation puoliintumisaikaan.

Pediatriset potilaat

Basiliksimabin farmakokinetiikkaa selvitettiin tutkimuksessa, johon osallistui 39 *de novo* -munuaisensiirron läpikäynyttä lapsipotilasta. Pikkulapsilla ja lapsilla (ikä 1–11 vuotta, $n = 25$) vakaan tilan jakautumistilavuus oli $4,8 \pm 2,1$ l, puoliintumisaika oli $9,5 \pm 4,5$ vuorokautta ja puhdistuma oli 17 ± 6 ml/h. Jakautumistilavuus ja puhdistuma olivat noin 50 % pienemmät kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla. Tässä ikäryhmässä ikä (1–11 vuotta), paino (9–37 kg) tai kehon pinta-ala ($0,44$ – $1,20$ m²) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi lääkkeen dispositiota kuvaaviin muuttujiin. Nuorilla (ikä 12–16 vuotta, $n = 14$) vakaan tilan jakautumistilavuus oli $7,8 \pm 5,1$ l, puoliintumisaika oli $9,1 \pm 3,9$ vuorokautta ja puhdistuma oli 31 ± 19 ml/h. Lääkkeen dispositio oli nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla. Seerumin lääkepitoisuuden ja reseptorien saturaation suhde määritettiin 13 potilaalta, ja tulokset olivat samankaltaiset kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta ei todettu, kun reesusapinat saivat laskimoon joko enintään 5 mg/kg basiliksimabia kahdesti viikossa 4 viikon ajan, jota seurasi 8 viikon vieroitusjakso, tai 24 mg/kg basiliksimabia viikossa 39 viikon ajan, jota seurasi 13 viikon vieroitusjakso. 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa suurimmalla annoksella aikaansaatu altistus (AUC) oli noin 1 000-kertainen verrattuna potilaisiin, jotka saivat kliinisen suositusannoksen samanaikaisesti immunosuppressiivisen hoidon kanssa.

Makakeilla ei todettu emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta, kun basiliksimabia annettiin injektioina jopa 5 mg/kg kahdesti viikossa organogeneesin aikana.

Mutageenisuutta ei todettu *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Kaliumdivetyfosfaatti
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumkloridi
Sakkarosi
Mannitoli (E421)
Glysiini

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 3 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöajan stabiilisuus on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C – 8°C:ssa tai 4 tunnin ajan huoneenlämmössä (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C - 8°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Simulect-kuiva-aine

Väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, harmaa fluoresiinipinnoitettu ja alumiinirenkaalla ankkuroitu butyylikumitulppa, sininen polypropyleenirepäisykorkki, sisältäen 10 mg basiliksimabia injektio- tai infuusiokuiva-aineena.

Liuotin

Väritön lasiampulli, tyyppin I lasia, sisältäen 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Simulectia on saatavana myös 20 mg basiliksimabia sisältävinä injektiopulloina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

Infuusio- tai injektioneste saatetaan käyttövalmiiksi ottamalla mukana toimitettavasta 5 ml ampullista aseptisesti 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ja lisäämällä tämä 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä aseptisesti Simulect-kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Ravista injektiopulloa varovasti kuiva-aineen liuottamiseksi, vältä vaahtoamista. Käyttövalmis, väritön, kirkas tai opalisoiva liuos tulisi käyttää heti. Käyttövalmiiksi saatettuja liuoksia tulisi silmämääräisesti tutkia partikkelien toteamiseksi ennen antamista. Älä käytä jos huomaat vierasperäistä ainetta liuoksessa. Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöajan stabiilisuus on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C – 8°C:ssa tai 4 tunnin ajan huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta näkökannalta tuote tulisi käyttää heti. Jos tuotetta ei käytetä heti, käyttöajan säilytysajat ja olosuhteet ennen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä 24 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.

Käyttövalmis liuos on isotoninen, ja se voidaan joko antaa bolusinjektiona tai laimentaa fysiologisella natriumkloridi-infusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteellä vähintään 25 ml:n tilavuuteen.

Simulectin ja muiden laskimoon tarkoitettu annettavien lääkevalmisteiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa, joten Simulectia ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin ja se on aina annettava eri infuusioletkun kautta.

Yhteensopivuus useiden infuusiolaitteistojen kanssa on varmistettu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/084/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. lokakuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSENA 1 INJEKTIOPULLON JA 1 AMPULLIN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simulect 20 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
basiliksिमabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektio-pullo sisältää 20 mg basiliksिमabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: kaliumdivetyfosfaattia; dinatriumfosfaattia, vedetöntä; natriumkloridia; sakkaroosia; mannitolia (E421); glysiiniä.

Liuotinampulli sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten

1 injektio-pullo sisältäen 20 mg kuiva-ainetta

1 ampulli sisältäen 5 ml liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä heti valmiiksi saattamisen jälkeen (kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 2°C-8°C:ssa 24 tunnin ajan tai huoneenlämmössä 4 tunnin ajan).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/084/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

Avataan tästä.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Simulect 20 mg injektio/infuusiokuiva-aine liuosta varten
basiliksimabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Simulect-liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Ks. pakkausselostetta.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSENA 1 INJEKTIOPULLON JA 1 AMPULLIN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simulect 10 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
basiliksिमabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektio-pullo sisältää 10 mg basiliksिमabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: kaliumdivetyfosfaattia; dinatriumfosfaattia, vedetöntä; natriumkloridia; sakkaroosia; mannitolia (E421); glysiiniä.
Liuotinampulli sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten

1 injektio-pullo sisältäen 10 mg kuiva-ainetta
1 ampulli sisältäen 5 ml liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä heti valmiiksi saattamisen jälkeen (kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 2°C-8°C:ssa 24 tunnin ajan tai huoneenlämmössä 4 tunnin ajan).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/084/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

Avataan tästä.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Simulect 10 mg injektio/infuusiokuiva-aine liuosta varten
basiliksimabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Simulect-liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Ks. pakkausselostetta.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Simulect 20 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten basiliksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Simulect on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Simulect-valmistetta
3. Miten Simulect-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Simulect-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Simulect on ja mihin sitä käytetään

Simulect kuuluu immunosuppressorien lääkeryhmään. Sitä annetaan sairaalassa aikuisille, nuorille ja lapsille, joille tehdään munuaisensiirto. Immunosuppressorit heikentävät elimistön reaktioita elimistölle ”vieraisiin” kudoksiin kuten elinsiirteisiin. Immuunijärjestelmä pitää elinsiirrettä vieraana kudoksena ja yrittää hylkiä sitä. Simulect estää immuunisoluja, jotka hyökkäävät elinsiirrettä vastaan.

Sinulle annetaan vain kaksi Simulect-annosta. Ne annetaan sairaalassa elinsiirtoleikkauksen aikoihin. Simulectia annetaan, jotta elimistösi ei hylkisi uutta munuaista elinsiirron jälkeisten 4–6 viikon aikana, jolloin hylkimisreaktioiden todennäköisyys on suurimmillaan. Sinulle annetaan myös muita lääkkeitä, kuten siklosporiinia ja kortikosteroideja, uuden munuaisesi suojaamiseksi tämän ajanjakson aikana ja sairaalasta kotiututtuasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Simulect-valmistetta

Noudata lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Jos olet epävarma jostakin, kysy lääkäriltäsi, sairaanhoitajalta tai apteekista.

Sinulle ei saa antaa Simulectia

- jos olet allerginen (yliherkkä) basiliksimabille tai Simulectin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Mitä Simulect sisältää”). Kerro lääkärillesi, jos epäilet saaneesi allergisen reaktion jostakin tällaisesta aineesta.
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Simulect-valmistetta:

- jos olet aiemmin saanut elinsiirteen, ja elimistösi alkoi hylkiä sitä hyvin lyhyen ajan jälkeen, tai
- jos olet aiemmin ollut elinsiirtoleikkauksessa, mutta siirtoa ei lopulta kuitenkaan suoritettu.

Näissä tapauksissa olet saattanut saada Simulectia. Lääkärisi tarkastaa asian ja keskustelee kanssasi mahdollisuudesta käyttää Simulectia uudelleen.

Kysy lääkäriltä ensin jos tarvitset rokotetta.

Muut lääkevalmisteet ja Simulect

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhailtaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Simulectia saa antaa iäkkäille potilaille, mutta tästä on vain rajoitettua informaatiota. Lääkärisi saattaa keskustella tästä kanssasi ennen Simulectin antoa.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Simulectia saa antaa lapsille ja nuorille. Alle 35 kg painavien lasten annos on pienempi kuin aikuisten tavanomainen annos.

Raskaus ja imetys

On äärimmäisen tärkeää että kerrot lääkärillesi ennen elinsiirtoa, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana. Sinulle ei saa antaa Simulectia, jos olet raskaana. Sinun pitää käyttää riittävää ehkäisyä lääkehoidon aikana ja vielä 4 kuukautta viimeisen Simulect-annoksen saannin jälkeen. Kerro heti lääkärillesi, jos tulet ehkäisystä huolimatta raskaaksi tämän ajan sisällä.

Sinun pitää myös kertoa lääkärillesi, jos imetat. Simulect saattaa vahingoittaa lastasi. Älä imetä Simulect-annoksen annon jälkeen, äläkä 4 kuukauteen toisen annoksen jälkeen.

Kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mikään ei viittaa siihen, että Simulect vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Simulect sisältää natriumia ja kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektioipullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Simulect-valmistetta annetaan

Sinulle annetaan Simulectia vain, jos olet saamassa uuden munuaisen. Simulectia annetaan kahdesti sairaalassa. Lääke annetaan joko hitaana 20–30 minuuttia kestävässä infuusiona tai injektiona laskimoon.

Jos olet saanut vakavan allergisen reaktion Simulectista tai sinulla oli komplikaatioita leikkauksen jälkeen, kuten siirteen menetys, toista Simulect-annosta ei tule antaa sinulle.

Ensimmäinen annos annetaan juuri ennen munuaisensiirtoleikkausta, ja toinen annos 4 päivää leikkauksen jälkeen.

Aikuisten tavanomainen annos

Tavanomainen annos aikuisille on 20 mg kummankin infuusion tai injektion yhteydessä.

Lasten ja nuorten (1–17-vuotiaiden) tavanomainen annos

- Vähintään 35 kg painavien lasten ja nuorten Simulect-annos on 20 mg kummankin infuusion tai injektion yhteydessä.
- Alle 35 kg painavien lasten ja nuorten Simulect-annos on 10 mg kummankin infuusion tai injektion yhteydessä.

Jos sinulle annetaan liikaa Simulectia

Simulect-yliannos ei todennäköisesti aiheuta välittömiä haittavaikutuksia, mutta se voi pidentää aikaa, jolloin immuunijärjestelmäsi toiminta on heikentynyt. Lääkärisi seuraa lääkkeen vaikutuksia immuunijärjestelmäsi ja hoitaa niitä tarvittaessa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkäriillesi tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian, jos sinulle kehitty odottamattomia oireita Simulect-hoidon tai sitä seuraavien 8 viikon aikana, vaikka et uskoisikaan niiden liittyvän lääkkeeseen.

Simulect-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita äkillisiä allergisia reaktioita. Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat äkillisiä allergian merkkejä kuten ihottumaa, ihon kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai muiden ruumiinosien turvotusta, sydämentykytystä, huimausta, pyörrytystä, hengenahdistusta, aivastelua, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, voimakkaasti vähentynyt virtsanmäärä, tai kuumetta ja influenssankaltaisia oireita.

Aikuisilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ummetus, pahoinvointi, ripuli, painonnousu, päänsärky, kipu, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus, korkea verenpaine, anemia, veren kemian muutokset (esim. kalium, kolesteroli, fosfaatti, kreatiniini), leikkaushaavan komplikaatiot ja erilaiset infektiot.

Lapsilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ummetus, normaalin karvankasvun kiihtyminen, vuotava nenä tai nenän tukkoisuus, kuume, korkea verenpaine ja erilaiset infektiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Simulect-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Simulect sisältää

- Vaikuttava aine on basiliksimabi. Jokainen ampulli sisältää 20 mg basiliksimabia.
- Muut aineet ovat kaliumdivetyfosfaatti; dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumkloridi; sakkaroosi; mannitoli (E421); glysiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Simulect on värittömään lasiseen injektiopulloon pakattu valkoinen kuiva-aine sisältäen 20 mg basiliksimabia. Lääkepakkaus sisältää myös värittömän lasiampullin, jossa on 5 ml steriiliä vettä, injektiota varten. Kuiva-aine liuotetaan veteen ennen lääkkeen antamista sinulle.

Simulectia on saatavana myös 10 mg basiliksimabia sisältävinä injektiopulloina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

OHJEET KÄYTTÖVALMIIKSI SAATTAMISEKSI JA ANTAMISEKSI

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Simulectia ei saa antaa ellei ole ehdottoman varmaa, että potilas tulee saamaan elinsiirteen ja samanaikaista immunosuppressiota.

Infuusio tai injektio saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä aseptisesti mukana olevasta ampullista 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä Simulect-kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Ravista injektiopulloa varovasti kuiva-aineen liuottamiseksi, välttä vaahtoamista. Suositellaan että käyttövalmis, väritön, kirkas tai opalisoiva liuos tulisi käyttää heti. Käyttövalmiiksi saatettuja liuoksia tulisi silmämääräisesti tutkia partikkelien toteamiseksi ennen antamista. Älä käytä jos huomaat vierasperäistä ainetta liuoksessa. Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöajan stabiilisuus on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C – 8°C:ssa tai 4 tunnin ajan huoneenlämmössä. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä. Mikrobiologiselta näkökannalta tuote tulisi käyttää heti. Jos tuotetta ei käytetä heti, käyttöajan säilytysajat ja olosuhteet ennen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmis Simulect-liuos annetaan laskimoinfuusiona 20–30 minuutin aikana tai bolusinjektiona. Käyttövalmis liuos on isotoninen. Infuusiota varten käyttövalmis liuos on laimennettava vähintään 50 ml:ksi keittosuolaliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella. Ensimmäinen annos annetaan kaksi tuntia ennen siirtoleikkausta ja toinen annos 4 vuorokautta siirtoleikkauksen jälkeen. **Toinen annos jätetään antamatta, mikäli ilmenee vakavia yliherkkyyksireaktioita Simulectille tai siirteen menetys.**

Simulectin ja muiden laskimonsisäisesti annettavien aineiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa. Simulectia ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin/aineisiin, ja se on annettava eri infuusioletkun kautta.

Yhteensopivuus seuraavien infuusiovälineiden kanssa on vahvistettu:

Infuusiopussi

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Infuusiovälineet

- 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

Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Simulect 10 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten basiliksिमabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Simulect on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Simulect-valmistetta
3. Miten Simulect-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Simulect-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Simulect on ja mihin sitä käytetään

Simulect kuuluu immunosuppressorien lääkeryhmään. Sitä annetaan sairaalassa aikuisille, nuorille ja lapsille, joille tehdään munuaisensiirto. Immunosuppressorit heikentävät elimistön reaktioita elimistölle ”vieraisiin” kudoksiin kuten elinsiirteisiin. Immuunijärjestelmä pitää elinsiirrettä vieraana kudoksena ja yrittää hylkiä sitä. Simulect estää immuunisoluja, jotka hyökkäävät elinsiirrettä vastaan.

Sinulle annetaan vain kaksi Simulect-annosta. Ne annetaan sairaalassa elinsiirtoleikkauksen aikoihin. Simulectia annetaan, jotta elimistösi ei hylkisi uutta munuaista elinsiirron jälkeisten 4–6 viikon aikana, jolloin hylkimisreaktioiden todennäköisyys on suurimmillaan. Sinulle annetaan myös muita lääkkeitä, kuten siklosporiinia ja kortikosteroideja, uuden munuaisesi suojaamiseksi tämän ajanjakson aikana ja sairaalasta kotiututtuasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Simulect-valmistetta

Noudata lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Jos olet epävarma jostakin, kysy lääkäriltäsi, sairaanhoitajalta tai apteekista.

Sinulle ei saa antaa Simulectia

- jos olet allerginen (yliherkkä) basiliksिमabille tai Simulectin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Mitä Simulect sisältää”). Kerro lääkärillesi, jos epäilet saaneesi allergisen reaktion jostakin tällaisesta aineesta.
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Simulect-valmistetta:

- jos olet aiemmin saanut elinsiirteen, ja elimistösi alkoi hylkiä sitä hyvin lyhyen ajan jälkeen, tai
- jos olet aiemmin ollut elinsiirtoleikkauksessa, mutta siirtoa ei lopulta kuitenkaan suoritettu.

Näissä tapauksissa olet saattanut saada Simulectia. Lääkärisi tarkastaa asian ja keskustelee kanssasi mahdollisuudesta käyttää Simulectia uudelleen.

Kysy lääkäriltä ensin jos tarvitset rokotetta.

Muut lääkevalmisteet ja Simulect

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Simulectia saa antaa iäkkäille potilaille, mutta tästä on vain rajoitettua informaatiota. Lääkärisi saattaa keskustella tästä kanssasi ennen Simulectin antoa.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Simulectia saa antaa lapsille ja nuorille. Alle 35 kg painavien lasten annos on pienempi kuin aikuisten tavanomainen annos.

Raskaus ja imetys

On äärimmäisen tärkeää että kerrot lääkärillesi ennen elinsiirtoa, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana. Sinulle ei saa antaa Simulectia, jos olet raskaana. Sinun pitää käyttää riittävää ehkäisyä lääkehoidon aikana ja vielä 4 kuukautta viimeisen Simulect-annoksen saannin jälkeen. Kerro heti lääkärillesi, jos tulet ehkäisystä huolimatta raskaaksi tämän ajan sisällä.

Sinun pitää myös kertoa lääkärillesi, jos imetät. Simulect saattaa vahingoittaa lastasi. Älä imetä Simulect-annoksen annon jälkeen, äläkä 4 kuukauteen toisen annoksen jälkeen.

Kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mikään ei viittaa siihen, että Simulect vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Simulect sisältää natriumia ja kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektio-pullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Simulect-valmistetta annetaan

Sinulle annetaan Simulectia vain, jos olet saamassa uuden munuaisen. Simulectia annetaan kahdesti sairaalassa. Lääke annetaan joko hitaana 20–30 minuuttia kestäväenä infuusiona tai injektiona laskimoon.

Jos olet saanut vakavan allergisen reaktion Simulectista tai sinulla oli komplikaatioita leikkauksen jälkeen, kuten siirteen menetys, toista Simulect-annosta ei tule antaa sinulle.

Ensimmäinen annos annetaan juuri ennen munuaisensiirtoleikkausta, ja toinen annos 4 päivää leikkauksen jälkeen.

Lasten ja nuorten (1–17-vuotiaiden) tavanomainen annos

- Alle 35 kg painavien lasten ja nuorten Simulect-annos on 10 mg kummankin infuusion tai injektion yhteydessä.
- Vähintään 35 kg painavien lasten ja nuorten Simulect-annos on 20 mg kummankin infuusion tai injektion yhteydessä.

Aikuisten tavanomainen annos

Tavanomainen annos aikuisille on 20 mg kummankin infuusion tai injektion yhteydessä.

Jos sinulle annetaan liikaa Simulectia

Simulect-yliannos ei todennäköisesti aiheuta välittömiä haittavaikutuksia, mutta se voi pidentää aikaa, jolloin immuunijärjestelmäsi toiminta on heikentynyt. Lääkärisi seuraa lääkkeen vaikutuksia immuunijärjestelmäsi ja hoitaa niitä tarvittaessa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkäriillesi tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy odottamattomia oireita Simulect-hoidon tai sitä seuraavien 8 viikon aikana, vaikka et uskoisikaan niiden liittyvän lääkkeeseen.

Simulect-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita äkillisiä allergisia reaktioita. Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat äkillisiä allergian merkkejä kuten ihottumaa, ihon kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai muiden ruumiinosien turvotusta, sydämentykytystä, huimausta, pyörrytystä, hengenahdistusta, aivastelua, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, voimakkaasti vähentynyt virtsanmäärä, tai kuumetta ja influenssankaltaisia oireita.

Lapsilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ummetus, normaalin karvankasvun kiihtyminen, vuotava nenä tai nenän tukkoisuus, kuume, korkea verenpaine ja erilaiset infektiot.

Aikuisilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ummetus, pahoinvointi, ripuli, painonnousu, päänsärky, kipu, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus, korkea verenpaine, anemia, veren kemian muutokset (esim. kalium, kolesteroli, fosfaatti, kreatiniini), leikkaushaavan komplikaatiot ja erilaiset infektiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Simulect-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Simulect sisältää

- Vaikuttava aine on basiliksimabi. Jokainen ampulli sisältää 10 mg basiliksimabia
- Muut aineet ovat kaliumdivetyfosfaatti; dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumkloridi; sakkaroosi; mannitoli (E421); glysiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Simulect on värittömään lasiseen injektiopulloon pakattu valkoinen kuiva-aine sisältäen 10 mg basiliksimabia. Lääkepakkaus sisältää myös värittömän lasiampullin, jossa on 5 ml steriiliä vettä injektiota varten. Kuiva-aine liuotetaan 2,5 ml:aan steriiliä vettä ennen lääkkeen antamista sinulle.

Simulectia on saatavana myös 20 mg basiliksimabia sisältävinä injektiopulloina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

OHJEET KÄYTTÖVALMIIKSI SAATTAMISEKSI JA ANTAMISEKSI

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Simulectia 10 mg ei saa antaa ellei ole ehdottoman varmaa, että potilas tulee saamaan elinsiirteen ja samanaikaista immunosuppressiota.

Infuusio tai injektio saatetaan käyttövalmiiksi ottamalla aseptisesti mukana olevasta 5 ml ampullista 2,5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä ja lisäämällä tämä 2,5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä Simulect-kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon aseptisesti. Ravista injektiopulloa varovasti kuiva-aineen liuottamiseksi, vältä vaahtoamista. Suositellaan että käyttövalmis, väritön, kirkas tai opalisoiva liuos tulisi käyttää heti. Käyttövalmiiksi saatettuja liuoksia tulisi silmämääräisesti tutkia partikkelien toteamiseksi ennen antamista. Älä käytä jos huomaat vierasperäistä ainetta liuoksessa. Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöajan stabiilisuus on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C – 8°C:ssa tai 4 tunnin ajan huoneenlämmössä. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä. Mikrobiologiselta näkökannalta tuote tulisi käyttää heti. Jos tuotetta ei käytetä heti, käyttöajan säilytysajat ja olosuhteet ennen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmis Simulect-liuos annetaan laskimoinfuusiona 20–30 minuutin aikana tai bolusinjektiona. Käyttövalmis liuos on isotoninen. Infuusiota varten käyttövalmis liuos on laimennettava vähintään 25 ml:ksi keittosuolaliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukosiliuoksella. Ensimmäinen annos annetaan kaksi tuntia ennen siirtoleikkausta ja toinen annos 4 vuorokautta siirtoleikkauksen jälkeen. **Toinen annos jätetään antamatta, mikäli ilmenee vakavia yliherkkyysoireita Simulectille tai siirteen menetys.**

Simulectin ja muiden laskimonsisäisesti annettavien aineiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa. Simulectia ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin/aineisiin, ja se on annettava eri infuusioletkun kautta.

Yhteensopivuus seuraavien infusiovälineiden kanssa on vahvistettu:

Infuusiopussi

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Infusiovälineet

- 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

Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.