

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Simulect 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 20 mg basiliksimaba\*.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 4 mg basiliksimaba.

\* rekombinantno mišje/ljudsko kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno protiv interleukin-2 receptora  $\alpha$ -lanca (CD25 antigen) proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji mijeloma koristeći tehnologiju rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

Bijeli prašak

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Simulect je indiciran za prevenciju akutnog odbacivanja organa u *de novo* alogeničnom presađivanju bubrega u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (1-17 godina) (vidjeti dio 4.2). Potrebno ga je koristiti uz istovremenu primjenu imunosupresije bazirane na ciklosporinu u mikroemulziji i kortikosteroidima, u bolesnika s nalazom panela reaktivnih antitijela nižim od 80%, ili u trostrukom režimu za održavanje imunosupresije koji sadržava ciklosporin u mikroemulziji, kortikosteroide i bilo azatioprin ili mikofenolat mofetil.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Simulect smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u imunosupresivnoj terapiji nakon presađivanja organa. Simulect treba primjenjivati pod stručnim medicinskim nadzorom.

Simulect se **ne smije** primjenjivati ako ne postoji potpuna sigurnost da će bolesnik dobiti presadak i prateću imunosupresiju.

Simulect se treba koristiti uz istovremenu primjenu imunosupresije bazirane na ciklosporinu u mikroemulziji i kortikosteroidima. Može se koristiti u trostrukom režimu imunosupresije koji sadržava ciklosporin u mikroemulziji, kortikosteroide te azatioprin ili mikofenolat mofetil.

#### Doziranje

##### Odrasle osobe

Standardna ukupna doza iznosi 40 mg, a daje se u dvije doze od po 20 mg.

Prvu dozu od 20 mg treba dati unutar 2 sata prije kirurškog presađivanja. Drugu dozu od 20 mg treba dati 4 dana nakon presađivanja. Druga doza se ne smije primijeniti u slučaju teške reakcije preosjetljivosti na Simulect ili u slučaju postoperativnih komplikacija kao što je gubitak presatka (vidjeti dio 4.4).

### Djeca i adolescenti (1-17 godina)

Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 35 kg preporučena ukupna doza iznosi 20 mg, koja se daje u dvije doze od po 10 mg. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine 35 kg ili više, preporučena doza odgovara dozi za odrasle, tj. ukupna doza iznosi 40 mg, koja se daje u dvije doze od po 20 mg.

Prvu dozu treba dati unutar 2 sata prije kirurškog presađivanja. Drugu dozu treba dati 4 dana nakon presađivanja. Druga doza se ne smije primijeniti u slučaju teške reakcije preosjetljivosti na Simulect ili u slučaju postoperativnih komplikacija kao što je gubitak presatka (vidjeti dio 4.4).

### Starije osobe (≥65 godina)

Podaci o primjeni Simulecta u starijih osoba su ograničeni, no ne postoji dokaz da stariji bolesnici trebaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

### Način primjene

Rekonstituirani Simulect se može primjenjivati kao intravenska bolus injekcija ili kao intravenska infuzija kroz 20-30 minuta.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici koji dobivaju Simulect trebaju biti smješteni u zdravstvene ustanove opremljene odgovarajućim laboratorijem i potrebnim medicinskim resursima, koji uključuju lijekove za liječenje ozbiljnih reakcija preosjetljivosti.

Imunosupresivne sheme liječenja koje uključuju kombinaciju lijekova povećavaju mogućnost za infekcije, uključujući oportunističke infekcije, infekcije sa smrtnim ishodom i sepsu; rizik je povećan uz ukupno opterećenje imunosupresivima.

Simulect se **ne smije** primjenjivati ako ne postoji potpuna sigurnost da će bolesnik dobiti presadak i prateću imunosupresiju.

### Reakcije preosjetljivosti

Teške akutne (manje od 24 sata) reakcije preosjetljivosti opažene su prilikom početnog uzimanja Simulecta, kao i prilikom njegova ponovnog uzimanja u nastavku terapije. Radilo se o anafilaktoidnom tipu reakcija kao što su osip, urtikarija, svrbež, kihanje, piskanje pri disanju, hipotenzija, tahikardija, dispneja, bronhospazam, plućni edem, zatajenje srca, zatajenje disanja i sindrom povećane kapilarne propustljivosti. Ako se pojavi teška reakcija preosjetljivosti, terapiju Simulectom treba trajno ukinuti i ne primjenjivati sljedeću dozu. Kada se terapija Simulectom nastavlja u bolesnika koji su ranije primili Simulect, potreban je oprez. U određenoj podskupini bolesnika sve je više dokaza o povećanom riziku od razvoja reakcija preosjetljivosti. To su bolesnici u kojih je, nakon početne primjene Simulecta, istovremena imunosupresija prerano prekinuta zbog, npr. odustajanja od presađivanja ili ranog gubitka presatka. Kod ponovne primjene Simulecta prilikom sljedećeg presađivanja, kod nekih od ovih bolesnika primijećene su akutne reakcije preosjetljivosti.

## Neoplazme i infekcije

Bolesnici s presatkom koji primaju imunosupresivne režime, uključujući kombinacije sa ili bez basiliksimaba, podložni su povećanom riziku za razvoj limfoproliferativnih poremećaja (poput limfoma) i oportunističkih infekcija (poput citomegalovirusa [CMV], BK virusa). U kliničkim studijama incidencija oportunističkih infekcija bila je slična u bolesnika koji su na imunosupresivnoj terapiji sa ili bez Simulecta. Objedinjenom analizom dviju petogodišnjih proširenih studija nije nađena nikakva razlika u incidenciji zloćudnih bolesti i limfoproliferativnih poremećaja između imunosupresivnih režima sa ili bez basiliksimaba (vidjeti dio 4.8).

## Cijepljenje

Nema dostupnih podataka ni o učincima živog i inaktivnog cjepiva niti o prijenosu infekcije putem živog cjepiva u bolesnika koji primaju Simulect. No, ipak, živa se cjepiva ne preporučuju za imunosuprimirane bolesnike. Primjenu živih atenuiranih cjepiva je stoga potrebno izbjegavati u bolesnika liječenih Simulectom. Inaktivirana cjepiva mogu se primjenjivati u imunosuprimiranih bolesnika no, odgovor na cjepivo može ovisiti o stupnju imunosupresije pa bi cijepljenje za vrijeme terapije Simulectom moglo biti manje djelotvorno.

## Primjena kod presađivanja srca

Djelotvornost i sigurnost Simulecta za prevenciju akutnog odbacivanja u primatelja presadaka solidnih organa, osim presadaka bubrega, nisu dokazane. U nekoliko malih kliničkih ispitivanja provedenih na primateljima presađenog srca, ozbiljni srčani štetni događaji poput srčanog zastoja (2,2%), undulacije atrijske (1,9%) i palpitacija (1,4%) zabilježeni su češće uz Simulect nego uz druge induksijske lijekove.

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom da je basiliksimab imunoglobulin, ne treba očekivati metaboličke interakcije među lijekovima.

Uz dodatnu primjenu ciklosporina u mikroemulziji, steroida, azatioprina i mikofenolat mofetila, istovremena primjena ostalih uobičajenih lijekova u presađivanju organa u kliničkim studijama nije dovela do porasta nuspojava. Radilo se o lijekovima koji uključuju sistemske antivirusne, antibakterijske i antimikotičke lijekove, analgetike, antihipertenzive poput beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala te diuretike.

U kliničkoj studiji s 172 bolesnika liječenih basiliksimabom zabilježene su reakcije na ljudska antimišja antitijela (HAMA) bez prediktivne vrijednosti za kliničku podnošljivost. Incidencija je bila 2/138 u bolesnika koji nisu bili izloženi muromonab-CD3 (OKT3), a 4/34 u bolesnika koji su muromonab-CD3 dobivali istovremeno. Primjena basiliksimaba ne isključuje naknadno liječenje pripravcima s mišjim antilimfocitnim antitijelima.

U originalnim studijama faze III, tijekom prva 3 mjeseca nakon presađivanja, 14% bolesnika u skupini s basiliksimabom i 27% bolesnika u skupini s placeboom imalo je akutnu epizodu odbacivanja koja je liječena antitijelima (OKT 3 ili antitimocitni globulin/antilimfocitni globulin [ATG/ALG]), bez porasta štetnih događaja ili infekcija u basiliksimab skupini u usporedbi prema placebo.

U tri kliničke studije istraživana je primjena basiliksimaba u kombinaciji s trostrukim režimom terapije koji je uključivao bilo azatioprin ili mikofenolat mofetil. Ukupni tjelesni klirens basiliksimaba bio je smanjen za prosječno 22% kada je azatioprin bio dodan režimu koji se sastojao od ciklosporina u emulziji i kortikosteroida. Ukupni tjelesni klirens basiliksimaba bio je smanjen za prosječno 51%, kada je režimu koji se sastojao od ciklosporina u emulziji i kortikosteroida bio dodan mikofenolat mofetil. Upotreba basiliksimaba u režimu trostruke terapije koja je uključivala azatioprin ili mikofenolat mofetil nije izazvala porast štetnih događaja ili infekcija u basiliksimab skupini u usporedbi prema placebo (vidjeti dio 4.8).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Simulect je kontraindiciran u trudnoći i tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Basiliksimab ima potencijalno opasne imunosupresivne učinke na tijek trudnoće i dojenčice izloženo basiliksimabu preko majčinog mlijeka. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 16 tjedana nakon liječenja.

Nema podataka glede izlučivanja basiliksimaba u mlijeko životinja ili u majčino mlijeko. Međutim, na temelju IgG<sub>1</sub> prirodi basiliksimaba, može se očekivati izlučivanje u majčino mlijeko. Dojenje stoga treba izbjegavati.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Simulect ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Basiliksimab je kao indukcijski lijek ispitivan u 4 randomizirane, dvostrukoslijepo, placebo-kontrolirane studije u bolesnika kojima je presađen bubreg u kombinaciji sa sljedećim imunosupresivnim režimima: ciklosporin u mikroemulziji i kortikosteroidi u dvije studije (346 i 380 bolesnika), ciklosporin u mikroemulziji, azatioprin i kortikosteroidi u jednoj studiji (340 bolesnika) te ciklosporin u mikroemulziji, mikofenolat mofetil i kortikosteroidi u drugoj studiji (123 bolesnika). Podaci o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika dobiveni su iz jedne otvorene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije u djece kojoj je presađen bubreg (41 bolesnik).

*Incidencija štetnih događaja:* U četiri gore navedene placeboom kontrolirane studije, uzorak nuspojava u 590 bolesnika liječenih preporučenom dozom basiliksimaba bio je usporediv s onim uočenim u 595 bolesnika koji su primali placebo. Ukupna incidencija s liječenjem povezanih štetnih događaja među svim bolesnicima u pojedinačnim studijama nije se značajno razlikovala između skupine liječene basiliksimabom (7,1% - 40%) i skupine koja je primala placebo (7,6% - 39%).

#### Odrasli bolesnici

Najčešće zabilježeni (>20%) štetni događaji nakon dvostruke ili trostruke terapije u obje skupine (basiliksimab naspram placebo) bile su konstipacija, infekcija mokraćnog sustava, bol, mučnina, periferni edemi, hipertenzija, anemija, glavobolja, hiperkalijemija, hiperkolesterolemija, postoperativna komplikacija rane, porast tjelesne težine, povišeni kreatinin u krvi, hipofosfatemija, proljev i infekcija gornjih dišnih putova.

## Pedijatrijska populacija

Najčešće zabilježeni (>20%) štetni događaji nakon dvostruke terapije u obje (<35 kg naspram ≥35 kg tjelesne težine) kohorte bile su infekcija mokraćnog sustava, hipertrihoza, rinitis, vrućica, hipertenzija, infekcija gornjih dišnih puteva, virusna infekcija, sepsa i konstipacija.

*Incidencija zloćudnih novotvorina:* Ukupna incidencija zloćudnih bolesti u pojedinačnim studijama među svim bolesnicima koji su primali basiliksimab i uspoređivane skupine bila je slična. U cjelini, limfom/limfoproliferativna bolest se pojavila u 0,1% (1/701) bolesnika u skupini liječenoj basiliksimabom u usporedbi s 0,3% (2/595) bolesnika koji su primili placebo, u oba slučaja u kombinaciji s dvojnim ili trojnom imunosupresivnom terapijom. Ostale zloćudne bolesti zabilježene su u 1,0% (7/701) bolesnika u skupini s basiliksimabom u odnosu na 1,2% (7/595) bolesnika koji su primili placebo. Objedinjena analiza dviju petogodišnjih proširenih studija pokazala je jednaku incidenciju limfoproliferativnih poremećaja i zloćudnih bolesti između basiliksimaba 7% (21/295) i placeba 7% (21/291) (vidjeti dio 4.4).

*Incidencija infektivnih epizoda:* Ukupna incidencija i profil virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija u bolesnika koji su primali basiliksimab ili placebo u kombinaciji s dvostrukom i trostrukom imunosupresivnom terapijom bila je usporediva između skupina. Ukupna incidencija infekcija bila je 75,9% u basiliksimab skupini i 75,6% u placebo skupini, a incidencija ozbiljnih infekcija bila je 26,1%, odnosno 24,8%. U dvostrukom, kao i u trostrukom režimu terapije, incidencija CMV infekcija bila je slična u obje skupine (14,6% naspram 17,3%) (vidjeti dio 4.4).

Incidencija i uzroci smrti nakon dvostruke ili trostruke terapije bili su slični u skupinama s basiliksimabom (2,9%) i placebo (2,6%), a infekcije su bile najčešći uzrok smrti u obje ispitivane skupine (basiliksimab = 1,3%, placebo = 1,4%). U objedinjenoj analizi dviju petogodišnjih proširenih studija incidencija i uzrok smrti ostali su slični u obje liječene skupine (basiliksimab 15%, placebo 11%), a primarni uzrok smrti bili su poremećaji vezani uz srce kao što su zatajenje srca i infarkt miokarda (basiliksimab 5%, placebo 4%).

## Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Na temelju spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sljedeće nuspojave, a organizirane su prema klasama organskih sustava. Kako takve nuspojave dobrovoljno prijavljuje populacija neutvrđene veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost.

### Poremećaji imunološkog sustava

Preosjetljivost/anafilaktoidne reakcije kao što su osip, urtikarija, svrbež, kihanje, piskanje pri disanju, bronhospazam, dispneja, plućni edem, zatajenje srca, hipotenzija, tahikardija, zatajenje disanja i sindrom povećane kapilarne propustljivosti (vidjeti dio 4.4). Sindrom otpuštanja citokina.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim studijama basiliksimab je bio davan bolesnicima u pojedinačnim dozama do 60 mg i višekratnim dozama do 150 mg, tijekom 24 dana, bez akutnih nuspojava.

Za obavijesti o nekliničkoj toksičnosti vidjeti dio 5.3.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC02.

#### Mehanizam djelovanja

Basiliximab je mišje/ljudsko kimerično monoklonalno antitijelo (IgG<sub>1κ</sub>) koje djeluje na interleukin-2 receptor alfa lanca (CD25 antigen), koji se nalazi na površini T-limfocita, a odgovoran je za antigenost. Basiliximab se s visokim afinitetom ( $K_D$ -vrijednost 0,1 nM) specifično veže na CD25 antigen na aktiviranim T-limfocitima pokazujući visoki afinitet za interleukin-2 receptor (IL-2R) i na taj način sprječava vezanje interleukina-2 što je presudan signal za proliferaciju T-stanica u staničnom imunološkom odgovoru uključenom u odbacivanju alogeničnog presatka. Potpuno i dosljedno blokiranje interleukin-2 receptora održano je toliko dugo dok su razine basiliximaba u serumu iznad 0,2 µg/ml (obično do 4–6 tjedana nakon primjene). Padom koncentracija ispod te razine, ekspresija CD25 antigena vraća se na vrijednosti prije terapije unutar 1-2 tjedna. Basiliximab ne izaziva mijelosupresiju.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak Simulecta u prevenciji odbacivanja organa u *de novo* presađivanju bubrega pokazan je u dvostrukoslijepim, placebo-kontroliranim studijama. Rezultati dviju ključnih 12-mjesečnih multicentričnih studija (ukupno 722 bolesnika), u kojima je basiliximab uspoređen s placebom, pokazuju da basiliximab uz istovremenu primjenu ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroida, značajno smanjuje incidenciju akutnih epizoda odbacivanja unutar 6 (31% naspram 45%,  $p < 0,001$ ) i 12 (33% naspram 48%,  $p < 0,001$ ) mjeseci nakon presađivanja. Između bolesnika liječenih basiliximabom i onih koji su primali placebo nije bilo značajne razlike glede preživljavanja presatka nakon 6 i 12 mjeseci (nakon 12 mjeseci 32 gubitka presatka s basiliximabom (9%) i 37 gubitaka presatka s placebom (10%)). Incidencija akutne epizode odbacivanja bila je bitno niža u bolesnika koji su dobivali basiliximab i trostruki režim imunosupresivne terapije.

Rezultati dviju dvostrukoslijepih multicentričnih studija u kojima je basiliximab uspoređivan s placebom (ukupno 463 bolesnika) pokazuju da basiliximab značajno smanjuje incidenciju akutnih epizoda odbacivanja unutar 6 mjeseci nakon presađivanja, ako se istovremeno koristi s ciklosporinom u mikroemulziji, kortikosteroidima i bilo azatioprinom (21% naspram 35%) ili mikofenolat mofetilom (15% naspram 27%). U periodu do 6 mjeseci, gubitak presatka javio se u 6% bolesnika koji su primali basiliximab i 10% koji su primali placebo. Profil nuspojava za obje skupine ostao je usporediv.

U objedinjenoj analizi dviju petogodišnjih otvorenih proširenih studija (ukupno 586 bolesnika) kombinirane stope preživljavanja presatka i bolesnika nisu bile statistički značajno različite za skupine na basiliximabu i placebo. Proširene studije su također pokazale da su bolesnici koji su doživjeli akutnu epizodu odbacivanja tijekom prve godine nakon presađivanja imali više gubitaka presatka i smrti tijekom petogodišnjeg perioda praćenja u odnosu na bolesnike koji nisu imali odbacivanja. Basiliximab nije imao utjecaja na ove događaje.

#### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost basiliximaba ocijenjeni su u dvije pedijatrijske studije.

Basiliximab je korišten istovremeno s ciklosporinom u mikroemulziji i steroidima u nekontroliranoj studiji u 41 pedijatrijskog *de novo* primatelja bubrežnog presatka. Akutno odbacivanje pojavilo se u 14,6% bolesnika do 6 mjeseci nakon presađivanja, a u 24,3% do 12 mjeseci. Ukupni profil nuspojava bio je ujednačen s općim kliničkim iskustvom u pedijatrijskoj populaciji s bubrežnim presatkom, kao i s profilom u kontroliranim studijama presađivanja u odraslih.

Dvanaestomjesečna, randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa, multicentrična studija kojom se ocjenjivao basiliximab u kombinaciji s ciklosporinom u mikroemulziji, mikofenolat mofetilom i steroidima u pedijatrijskih primatelja bubrežnog presatka. Primarni cilj studije bio je pokazati superiornost ove kombinacije nasuprot liječenju ciklosporinom u mikroemulziji, mikofenolat mofetilom i steroidima u sprečavanju akutnog odbacivanja. Od 202 ispitanika, 104 je slučajnom metodom raspoređeno u skupinu koja prima basiliximab, a 98 u skupinu koja prima placebo. Primarni ishod djelotvornosti, vrijeme do prve biopsijom dokazane epizode akutnog odbacivanja (BPAR) ili neuspjeh liječenja definiran kao gubitak presatka, smrt ili vjerojatno odbacivanje u roku od prvih 6 mjeseci poslije presađivanja, nastupio je u 16,7% ispitanika liječenih basiliximabom te u 21,7% ispitanika liječenih placebo. Kad su granični slučajevi odbacivanja bili uključeni u primarni ishod djelotvornosti, stope su bile 26,0% odnosno 23,9% bez statistički značajne razlike između skupina liječenih basiliximabom odnosno placebo (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Stope BPAR-a bile su 9,4% u skupini na basiliximabu i 17,4% u skupini na placebo (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Kad su uključeni i granični slučajevi odbacivanja, stope su bile 20,8% odnosno 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Ukupni sigurnosni profili bili su slični u objema skupinama. Stope incidencije štetnih događaja i obrazac štetnih događaja bili su usporedivi među dvjema terapijskim skupinama i očekivani za režime liječenja i temeljne bolesti.

### Imunogeničnost

Od 339 bolesnika s presađenim bubregom koji su liječeni basiliximabom i testirani na antiidiotipska antitijela, 4 (1,2%) su razvila reakciju na antiidiotipska antitijela. U kliničkoj studiji s 172 bolesnika koji su primali basiliximab, incidencija ljudskih antimišjih antitijela (HAMA) u bolesnika s bubrežnim presatkom liječenih basiliximabom bila je 2/138 u bolesnika koji nisu bili izloženi muromonab-CD3, a 4/34 u bolesnika koji su istovremeno dobivali muromonab-CD3. Raspoloživi klinički podaci o primjeni muromonab-CD3 u bolesnika prethodno liječenih basiliximabom ne sugeriraju da bi se naknadna primjena muromonab-CD3 ili nekog drugog pripravka mišjih antilimfocitnih antitijela trebala izbjegavati.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Odrasle osobe

Farmakokinetičke studije provedene su s pojedinačnim i višekratnim dozama u odraslih bolesnika podvrgnutih presađivanju bubrega. Kumulativne doze kretale su se između 20 mg do 60 mg. Najviša koncentracija u serumu nakon intravenske infuzije od 20 mg tijekom 30 minuta iznosi  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. Postoji proporcionalan porast  $C_{max}$  i AUC od 20 mg do 60 mg, u rasponu ispitivanih pojedinačnih doza. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi  $8,6 \pm 4,1$  l. Opseg i stupanj distribucije u pojedinim tjelesnim odjeljcima nije u potpunosti proučen. Studije *in vitro* uz upotrebu ljudskih tkiva ukazuju da se basiliximab veže samo na aktivirane limfocite i makrofage/monocite. Konačni poluvijek iznosi  $7,2 \pm 3,2$  dana. Ukupni tjelesni klirens iznosi  $41 \pm 19$  ml/h.

U odraslih bolesnika nije opažen klinički značajan utjecaj tjelesne težine ili spola na volumen distribucije ili klirens. Životna dob, spol i rasa ne utječu na poluvrijeme eliminacije.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika basiliximaba određivana je u 39 pedijatrijskih bolesnika u *de novo* presađivanju bubrega. U dojenčadi i djece (dob 1-11 godina, n=25) volumen distribucije u ravnotežnom stanju bio je  $4,8 \pm 2,1$  l, poluvrijeme života bilo je  $9,5 \pm 4,5$  dana, a klirens je bio  $17 \pm 6$  ml/h. Volumen distribucije i klirens smanjeni su za oko 50% u usporedbi prema odraslim bolesnicima s presađenim bubregom. U ovoj dobnoj skupini starost (1-11 godina), tjelesna težina (9-37 kg) ili tjelesna površina ( $0,44$ - $1,20$  m<sup>2</sup>) nisu u klinički značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetičke parametre. U adolescenata (dob 12-16 godina, n=14) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je  $7,8 \pm 5,1$  l, poluvrijeme života bilo je  $9,1 \pm 3,9$  dana, a klirens je bio  $31 \pm 19$  ml/h. Farmakokinetika u adolescenata bila je slična kao u odraslih bolesnika s presađenim bubregom. Odnos između koncentracije u serumu i zasićenja receptora određivan je u 13 bolesnika i bio je sličan onom okarakteriziranom u odraslih bolesnika s presađenim bubregom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksičnost nije uočena kada su rezus majmuni primali intravenske doze ili do 5 mg/kg basiliksimaba dvaput tjedno tijekom 4 tjedna nakon čega je slijedio 8-tjedni period bez primjene ili do 24 mg/kg basiliksimaba tjedno tijekom 39 tjedana nakon čega je slijedio 13-tjedni period bez primjene. U 39-tjednoj studiji, najviša doza je rezultirala približno 1000 puta većom sistemskom izloženošću (AUC) od one uočene u bolesnika koji su primili preporučenu kliničku dozu zajedno s istovremenom imunosupresivnom terapijom.

Toksičnost kod majke, embriotoksičnost kao ni teratogenost nisu opažene u cinomolgus majmuna nakon injekcija do 5 mg/kg basiliksimaba primjenjivanih dvaput tjedno tijekom perioda organogeneze.

*In vitro* nije opažen mutageni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

Kalijev dihidrogenfosfat  
Natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
Natrijev klorid  
Saharoza  
Manitol (E421)  
Glicin

#### Otapalo

Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Prašak: 3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine je 24 sata na 2°C - 8°C ili 4 sata na sobnoj temperaturi (vidjeti dio 6.6).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Simulect prašak

Bezbojna staklena bočica, staklo tipa I, sa sivim butilnim gumenim čepom obloženim fluoriranim smolom, s aluminijskim prstenom i plavom polipropilenskom „flip-off” kapicom, sadržava 20 mg basiliksimaba u obliku praška za otopinu za injekciju ili infuziju.

### Otapalo

Bezbojna staklena ampula, staklo tipa I, sadržava 5 ml vode za injekcije.

Simulect je dostupan i u bočicama s 10 mg basiliksimaba.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Rekonstitucija

Za pripremu otopine za infuziju ili injekciju, aseptički dodajte 5 ml vode za injekcije iz priložene ampule u bočicu koja sadrži Simulect prašak. Pažljivo protresite bočicu da se prašak otopi, izbjegavajući stvaranje pjene. Nakon rekonstitucije se preporučuje odmah koristiti bezbojnu, bistru do opalascntnu otopinu. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo ima li vidljivih čestica. Nemojte ju koristiti ako su prisutne strane čestice. Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C ili 4 sata na sobnoj temperaturi. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah koristiti. Ako se odmah ne koristi, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Ako se ne upotrijebi unutar 24 sata, rekonstituiranu otopinu treba odbaciti.

Rekonstituirana otopina je izotonična i može se dati kao bolus injekcija ili kao infuzija razrijeđena na volumen od 50 ml ili veći, pomoću fiziološke otopine ili 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju.

Budući da nema podataka o kompatibilnosti Simulecta s drugim lijekovima za intravensku primjenu, Simulect se ne smije miješati s drugim lijekovima i uvijek ga treba davati odvojenom infuzijskom linijom.

Provjerena je kompatibilnost s nekim infuzijskim setovima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/084/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. listopada 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. listopada 2008.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Simulect 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 10 mg basiliksimaba\*.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 4 mg basiliksimaba.

\* rekombinantno mišje/ljudsko kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno protiv interleukin-2 receptora  $\alpha$ -lanca (CD25 antigen) proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji mijeloma koristeći tehnologiju rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

Bijeli prašak

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Simulect je indiciran za prevenciju akutnog odbacivanja organa u *de novo* alogeničnom presađivanju bubrega u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (1-17 godina) (vidjeti dio 4.2). Potrebno ga je koristiti uz istovremenu primjenu imunosupresije bazirane na ciklosporinu u mikroemulziji i kortikosteroidima, u bolesnika s nalazom panela reaktivnih antitijela nižim od 80%, ili u trostrukom režimu za održavanje imunosupresije koji sadržava ciklosporin u mikroemulziji, kortikosteroide i bilo azatioprin ili mikofenolat mofetil.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Simulect smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u imunosupresivnoj terapiji nakon presađivanja organa. Simulect treba primjenjivati pod stručnim medicinskim nadzorom.

Simulect se **ne smije** primjenjivati ako ne postoji potpuna sigurnost da će bolesnik dobiti presadak i prateću imunosupresiju.

Simulect se treba koristiti uz istovremenu primjenu imunosupresije bazirane na ciklosporinu u mikroemulziji i kortikosteroidima. Može se koristiti u trostrukom režimu imunosupresije koji sadržava ciklosporin u mikroemulziji, kortikosteroide te azatioprin ili mikofenolat mofetil.

## Doziranje

### Djeca i adolescenti (1-17 godina)

Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 35 kg preporučena ukupna doza iznosi 20 mg, koja se daje u dvije doze od po 10 mg. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine 35 kg ili više, preporučena doza odgovara dozi za odrasle, tj. ukupna doza iznosi 40 mg, koja se daje u dvije doze od po 20 mg.

Prvu dozu treba dati unutar 2 sata prije kirurškog presađivanja. Drugu dozu treba dati 4 dana nakon presađivanja. Druga doza se ne smije primijeniti u slučaju teške reakcije preosjetljivosti na Simulect ili u slučaju postoperativnih komplikacija kao što je gubitak presatka (vidjeti dio 4.4).

### Odrasle osobe

Standardna ukupna doza iznosi 40 mg, a daje se u dvije doze od po 20 mg.

Prvu dozu od 20 mg treba dati unutar 2 sata prije kirurškog presađivanja. Drugu dozu od 20 mg treba dati 4 dana nakon presađivanja. Druga doza se ne smije primijeniti u slučaju teške reakcije preosjetljivosti na Simulect ili u slučaju postoperativnih komplikacija kao što je gubitak presatka (vidjeti dio 4.4).

### Starije osobe (≥65 godina)

Podaci o primjeni Simulecta u starijih osoba su ograničeni, no ne postoji dokaz da stariji bolesnici trebaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

## Način primjene

Rekonstituirani Simulect se može primjenjivati kao intravenska bolus injekcija ili kao intravenska infuzija kroz 20-30 minuta.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici koji dobivaju Simulect trebaju biti smješteni u zdravstvene ustanove opremljene odgovarajućim laboratorijem i potrebnim medicinskim resursima, koji uključuju lijekove za liječenje ozbiljnih reakcija preosjetljivosti.

Imunosupresivne sheme liječenja koje uključuju kombinaciju lijekova povećavaju mogućnost za infekcije, uključujući oportunističke infekcije, infekcije sa smrtnim ishodom i sepsu; rizik je povećan uz ukupno opterećenje imunosupresivima.

Simulect se **ne smije** primjenjivati ako ne postoji potpuna sigurnost da će bolesnik dobiti presadak i prateću imunosupresiju.

## Reakcije preosjetljivosti

Teške akutne (manje od 24 sata) reakcije preosjetljivosti opažene su prilikom početnog uzimanja Simulecta, kao i prilikom njegova ponovnog uzimanja u nastavku terapije. Radilo se o anafilaktoidnom tipu reakcija kao što su osip, urtikarija, svrbež, kihanje, piskanje pri disanju, hipotenzija, tahikardija, dispneja, bronhospazam, plućni edem, zatajenje srca, zatajenje disanja i sindrom povećane kapilarne propustljivosti. Ako se pojavi teška reakcija preosjetljivosti, terapiju Simulectom treba trajno ukinuti i ne primjenjivati sljedeću dozu. Kada se terapija Simulectom nastavlja u bolesnika koji su ranije primili Simulect, potreban je oprez. U određenoj podskupini bolesnika sve je više dokaza o povećanom riziku od razvoja reakcija preosjetljivosti. To su bolesnici u kojih je, nakon početne primjene Simulecta, istovremena imunosupresija prerano prekinuta zbog, npr. odustajanja od presađivanja ili ranog gubitka presatka. Kod ponovne primjene Simulecta prilikom sljedećeg presađivanja, kod nekih od ovih bolesnika primijećene su akutne reakcije preosjetljivosti.

## Neoplazme i infekcije

Bolesnici s presatkom koji primaju imunosupresivne režime, uključujući kombinacije sa ili bez basiliksimaba, podložni su povećanom riziku za razvoj limfoproliferativnih poremećaja (poput limfoma) i oportunističkih infekcija (poput citomegalovirusa [CMV], BK virusa). U kliničkim studijama incidencija oportunističkih infekcija bila je slična u bolesnika koji su na imunosupresivnoj terapiji sa ili bez Simulecta. Objedinjenom analizom dviju petogodišnjih proširenih studija nije nađena nikakva razlika u incidenciji zloćudnih bolesti i limfoproliferativnih poremećaja između imunosupresivnih režima sa ili bez basiliksimaba (vidjeti dio 4.8).

## Cijepljenje

Nema dostupnih podataka ni o učincima živog i inaktivnog cjepiva niti o prijenosu infekcije putem živog cjepiva u bolesnika koji primaju Simulect. No, ipak, živa se cjepiva ne preporučuju za imunosuprimirane bolesnike. Primjenu živih atenuiranih cjepiva je stoga potrebno izbjegavati u bolesnika liječenih Simulectom. Inaktivirana cjepiva mogu se primjenjivati u imunosuprimiranih bolesnika no, odgovor na cjepivo može ovisiti o stupnju imunosupresije pa bi cijepljenje za vrijeme terapije Simulectom moglo biti manje djelotvorno.

## Primjena kod presađivanja srca

Djelotvornost i sigurnost Simulecta za prevenciju akutnog odbacivanja u primatelja presadaka solidnih organa, osim presadaka bubrega, nisu dokazane. U nekoliko malih kliničkih ispitivanja provedenih na primateljima presađenog srca, ozbiljni srčani štetni događaji poput srčanog zastoja (2,2%), undulacije atrijske (1,9%) i palpitacija (1,4%) zabilježeni su češće uz Simulect nego uz druge indukcijske lijekove.

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom da je basiliksimab imunoglobulin, ne treba očekivati metaboličke interakcije među lijekovima.

Uz dodatnu primjenu ciklosporina u mikroemulziji, steroida, azatioprina i mikofenolat mofetila, istovremena primjena ostalih uobičajenih lijekova u presađivanju organa u kliničkim studijama nije dovela do porasta nuspojava. Radilo se o lijekovima koji uključuju sistemske antivirusne, antibakterijske i antimikotičke lijekove, analgetike, antihipertenzive poput beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala te diuretike.

U kliničkoj studiji s 172 bolesnika liječenih basiliksimabom zabilježene su reakcije na ljudska antimišja antitijela (HAMA) bez prediktivne vrijednosti za kliničku podnošljivost. Incidencija je bila 2/138 u bolesnika koji nisu bili izloženi muromonabu-CD3 (OKT3), a 4/34 u bolesnika koji su muromonab-CD3 dobivali istovremeno. Primjena basiliksimaba ne isključuje naknadno liječenje pripravcima s mišjim antilimfocitnim antitijelima.

U originalnim studijama faze III, tijekom prva 3 mjeseca nakon presađivanja, 14% bolesnika u skupini s basiliksimabom i 27% bolesnika u skupini s placebom imalo je akutnu epizodu odbacivanja koja je liječena antitijelima (OKT 3 ili antitimocitni globulin/antilimfocitni globulin [ATG/ALG]), bez porasta štetnih događaja ili infekcija u basiliksimab skupini u usporedbi prema placebo.

U tri kliničke studije istraživana je primjena basiliksimaba u kombinaciji s trostrukim režimom terapije koji je uključivao bilo azatioprin ili mikofenolat mofetil. Ukupni tjelesni klirens basiliksimaba bio je smanjen za prosječno 22% kada je azatioprin bio dodan režimu koji se sastojao od ciklosporina u emulziji i kortikosteroida. Ukupni tjelesni klirens basiliksimaba bio je smanjen za prosječno 51%, kada je režimu koji se sastojao od ciklosporina u emulziji i kortikosteroida bio dodan mikofenolat mofetil. Upotreba basiliksimaba u režimu trostruke terapije koja je uključivala azatioprin ili mikofenolat mofetil nije izazvala porast štetnih događaja ili infekcija u basiliksimab skupini u usporedbi prema placebo (vidjeti dio 4.8).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Simulect je kontraindiciran u trudnoći i tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Basiliksimab ima potencijalno opasne imunosupresivne učinke na tijek trudnoće i dojenče izloženo basiliksimabu preko majčinog mlijeka. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 16 tjedana nakon liječenja.

Nema podataka glede izlučivanja basiliksimaba u mlijeko životinja ili u majčino mlijeko. Međutim, na temelju IgG<sub>1</sub> prirodi basiliksimaba, može se očekivati izlučivanje u majčino mlijeko. Dojenje stoga treba izbjegavati.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Simulect ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Basiliksimab je kao indukcijski lijek ispitivan u 4 randomizirane, dvostrukoslijepo, placebo-kontrolirane studije u bolesnika kojima je presađen bubreg u kombinaciji sa sljedećim imunosupresivnim režimima: ciklosporin u mikroemulziji i kortikosteroidi u dvije studije (346 i 380 bolesnika), ciklosporin u mikroemulziji, azatioprin i kortikosteroidi u jednoj studiji (340 bolesnika) te ciklosporin u mikroemulziji, mikofenolat mofetil i kortikosteroidi u drugoj studiji (123 bolesnika). Podaci o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika dobiveni su iz jedne otvorene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije u djece kojoj je presađen bubreg (41 bolesnik).

*Incidencija štetnih događaja:* U četiri gore navedene placebo kontrolirane studije, uzorak nuspojava u 590 bolesnika liječenih preporučenom dozom basiliksimaba bio je usporediv s onim uočenim u 595 bolesnika koji su primali placebo. Ukupna incidencija s liječenjem povezanih štetnih događaja među svim bolesnicima u pojedinačnim studijama nije se značajno razlikovala između skupine liječene basiliksimabom (7,1% - 40%) i skupine koja je primala placebo (7,6% - 39%).

## Odrasli bolesnici

Najčešće zabilježeni (>20%) štetni događaji nakon dvostruke ili trostruke terapije u obje skupine (basiliksimumab naspram placebo) bile su konstipacija, infekcija mokraćnog sustava, bol, mučnina, periferni edemi, hipertenzija, anemija, glavobolja, hiperkalijemija, hiperkolesterolemija, postoperativna komplikacija rane, porast tjelesne težine, povišeni kreatinin u krvi, hipofosfatemija, proljev i infekcija gornjih dišnih putova.

## Pedijatrijska populacija

Najčešće zabilježeni (>20%) štetni događaji nakon dvostruke terapije u obje (<35 kg naspram ≥35 kg tjelesne težine) kohorte bile su infekcija mokraćnog sustava, hipertrihoza, rinitis, vrućica, hipertenzija, infekcija gornjih dišnih puteva, virusna infekcija, sepsa i konstipacija.

*Incidencija zloćudnih novotvorina:* Ukupna incidencija zloćudnih bolesti u pojedinačnim studijama među svim bolesnicima koji su primali basiliksimumab i uspoređivane skupine bila je slična. U cjelini, limfom/limfoproliferativna bolest se pojavila u 0,1% (1/701) bolesnika u skupini liječenoj basiliksimumabom u usporedbi s 0,3% (2/595) bolesnika koji su primili placebo, u oba slučaja u kombinaciji s dvojnim ili trojnom imunosupresivnom terapijom. Ostale zloćudne bolesti zabilježene su u 1,0% (7/701) bolesnika u skupini s basiliksimumabom u odnosu na 1,2% (7/595) bolesnika koji su primili placebo. Objedinjena analiza dviju petogodišnjih proširenih studija pokazala je jednaku incidenciju limfoproliferativnih poremećaja i zloćudnih bolesti između basiliksimumaba 7% (21/295) i placeba 7% (21/291) (vidjeti dio 4.4).

*Incidencija infektivnih epizoda:* Ukupna incidencija i profil virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija u bolesnika koji su primali basiliksimumab ili placebo u kombinaciji s dvostrukom i trostrukom imunosupresivnom terapijom bila je usporediva između skupina. Ukupna incidencija infekcija bila je 75,9% u basiliksimumab skupini i 75,6% u placebo skupini, a incidencija ozbiljnih infekcija bila je 26,1%, odnosno 24,8%. U dvostrukom, kao i u trostrukom režimu terapije, incidencija CMV infekcija bila je slična u obje skupine (14,6% naspram 17,3%) (vidjeti dio 4.4).

Incidencija i uzroci smrti nakon dvostruke ili trostruke terapije bili su slični u skupinama s basiliksimumabom (2,9%) i placebo (2,6%), a infekcije su bile najčešći uzrok smrti u obje ispitivane skupine (basiliksimumab = 1,3%, placebo = 1,4%). U objedinjenoj analizi dviju petogodišnjih proširenih studija incidencija i uzrok smrti ostali su slični u obje liječene skupine (basiliksimumab 15%, placebo 11%), a primarni uzrok smrti bili su poremećaji vezani uz srce kao što su zatajenje srca i infarkt miokarda (basiliksimumab 5%, placebo 4%).

## Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Na temelju spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sljedeće nuspojave, a organizirane su prema klasama organskih sustava. Kako takve nuspojave dobrovoljno prijavljuje populacija neutvrđene veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost.

### Poremećaji imunološkog sustava

Preosjetljivost/anafilaktoidne reakcije kao što su osip, urtikarija, svrbež, kihanje, piskanje pri disanju, bronhospazam, dispneja, plućni edem, zatajenje srca, hipotenzija, tahikardija, zatajenje disanja i sindrom povećane kapilarne propustljivosti (vidjeti dio 4.4). Sindrom otpuštanja citokina.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim studijama basiliksimab je bio davan bolesnicima u pojedinačnim dozama do 60 mg i višekratnim dozama do 150 mg, tijekom 24 dana, bez akutnih nuspojava.

Za obavijesti o nekliničkoj toksičnosti vidjeti dio 5.3.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC02.

#### Mehanizam djelovanja

Basiliksimab je mišje/ljudsko kimerično monoklonalno antitijelo (IgG<sub>1κ</sub>) koje djeluje na interleukin-2 receptor alfa lanca (CD25 antigen), koji se nalazi na površini T-limfocita, a odgovoran je za antigenost. Basiliksimab se s visokim afinitetom (K<sub>D</sub>-vrijednost 0,1 nM) specifično veže na CD25 antigen na aktiviranim T-limfocitima pokazujući visoki afinitet za interleukin-2 receptor (IL-2R) i na taj način sprječava vezanje interleukina-2 što je presudan signal za proliferaciju T-stanica u staničnom imunološkom odgovoru uključenom u odbacivanju alogeničnog presatka. Potpuno i dosljedno blokiranje interleukin-2 receptora održano je toliko dugo dok su razine basiliksimaba u serumu iznad 0,2 µg/ml (obično do 4–6 tjedana nakon primjene). Padom koncentracija ispod te razine, ekspresija CD25 antigena vraća se na vrijednosti prije terapije unutar 1-2 tjedna. Basiliksimab ne izaziva mijelosupresiju.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak Simulecta u prevenciji odbacivanja organa u *de novo* presađivanju bubrega pokazan je u dvostrukoslijepim, placebo-kontroliranim studijama. Rezultati dviju ključnih 12-mjesečnih multicentričnih studija (ukupno 722 bolesnika), u kojima je basiliksimab uspoređen s placebom, pokazuju da basiliksimab uz istovremenu primjenu ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroida, značajno smanjuje incidenciju akutnih epizoda odbacivanja unutar 6 (31% naspram 45%, p<0,001) i 12 (33% naspram 48%, p<0,001) mjeseci nakon presađivanja. Između bolesnika liječenih basiliksimabom i onih koji su primali placebo nije bilo značajne razlike glede preživljavanja presatka nakon 6 i 12 mjeseci (nakon 12 mjeseci 32 gubitka presatka s basiliksimabom (9%) i 37 gubitaka presatka s placebom (10%)). Incidencija akutne epizode odbacivanja bila je bitno niža u bolesnika koji su dobivali basiliksimab i trostruki režim imunosupresivne terapije.

Rezultati dviju dvostrukoslijepih multicentričnih studija u kojima je basiliksimab uspoređivan s placebom (ukupno 463 bolesnika) pokazuju da basiliksimab značajno smanjuje incidenciju akutnih epizoda odbacivanja unutar 6 mjeseci nakon presađivanja, ako se istovremeno koristi s ciklosporinom u mikroemulziji, kortikosteroidima i bilo azatioprinom (21% naspram 35%) ili mikofenolat mofetilom (15% naspram 27%). U periodu do 6 mjeseci, gubitak presatka javio se u 6% bolesnika koji su primali basiliksimab i 10% koji su primali placebo. Profil nuspojava za obje skupine ostao je usporediv.

U objedinjenoj analizi dviju petogodišnjih otvorenih proširenih studija (ukupno 586 bolesnika) kombinirane stope preživljavanja presatka i bolesnika nisu bile statistički značajno različite za skupine na basiliksimabu i placebo. Proširene studije su također pokazale da su bolesnici koji su doživjeli akutnu epizodu odbacivanja tijekom prve godine nakon presađivanja imali više gubitaka presatka i smrti tijekom petogodišnjeg perioda praćenja u odnosu na bolesnike koji nisu imali odbacivanja. Basiliksimab nije imao utjecaja na ove događaje.

### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost basiliksimaba ocijenjeni su u dvije pedijatrijske studije.

Basiliksimab je korišten istovremeno s ciklosporinom u mikroemulziji i steroidima u nekontroliranoj studiji u 41 pedijatrijskog *de novo* primatelja bubrežnog presatka. Akutno odbacivanje pojavilo se u 14,6% bolesnika do 6 mjeseci nakon presađivanja, a u 24,3% do 12 mjeseci. Ukupni profil nuspojava bio je ujednačen s općim kliničkim iskustvom u pedijatrijskoj populaciji s bubrežnim presatkom, kao i s profilom u kontroliranim studijama presađivanja u odraslih.

Dvanaestomjesečna, randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa, multicentrična studija kojom se ocjenjivao basiliksimab u kombinaciji s ciklosporinom u mikroemulziji, mikofenolat mofetilom i steroidima u pedijatrijskih primatelja bubrežnog presatka. Primarni cilj studije bio je pokazati superiornost ove kombinacije nasuprot liječenju ciklosporinom u mikroemulziji, mikofenolat mofetilom i steroidima u sprečavanju akutnog odbacivanja. Od 202 ispitanika, 104 je slučajnom metodom raspoređeno u skupinu koja prima basiliksimab, a 98 u skupinu koja prima placebo. Primarni ishod djelotvornosti, vrijeme do prve biopsijom dokazane epizode akutnog odbacivanja (BPAR) ili neuspjeh liječenja definiran kao gubitak presatka, smrt ili vjerojatno odbacivanje u roku od prvih 6 mjeseci poslije presađivanja, nastupio je u 16,7% ispitanika liječenih basiliksimabom te u 21,7% ispitanika liječenih placebom. Kad su granični slučajevi odbacivanja bili uključeni u primarni ishod djelotvornosti, stope su bile 26,0% odnosno 23,9% bez statistički značajne razlike između skupina liječenih basiliksimabom odnosno placebom (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Stope BPAR-a bile su 9,4% u skupini na basiliksimabu i 17,4% u skupini na placebo (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Kad su uključeni i granični slučajevi odbacivanja, stope su bile 20,8% odnosno 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Ukupni sigurnosni profili bili su slični u objema skupinama. Stope incidencije štetnih događaja i obrazac štetnih događaja bili su usporedivi među dvjema terapijskim skupinama i očekivani za režime liječenja i temeljne bolesti.

### Imunogeničnost

Od 339 bolesnika s presađenim bubregom koji su liječeni basiliksimabom i testirani na antiidiotipska antitijela, 4 (1,2%) su razvila reakciju na antiidiotipska antitijela. U kliničkoj studiji s 172 bolesnika koji su primali basiliksimab, incidencija ljudskih anti-mišjih antitijela (HAMA) u bolesnika s bubrežnim presatkom liječenih basiliksimabom bila je 2/138 u bolesnika koji nisu bili izloženi muromonabu-CD3, a 4/34 u bolesnika koji su istovremeno dobivali muromonab-CD3. Raspoloživi klinički podaci o primjeni muromonaba-CD3 u bolesnika prethodno liječenih basiliksimabom ne sugeriraju da bi se naknadna primjena muromonaba-CD3 ili nekog drugog pripravka mišjih antilimfocitnih antitijela trebala izbjegavati.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Odrasle osobe

Farmakokinetičke studije provedene su s pojedinačnim i višekratnim dozama u odraslih bolesnika podvrnutih presađivanju bubrega. Kumulativne doze kretale su se između 20 mg do 60 mg. Najviša koncentracija u serumu nakon intravenske infuzije od 20 mg tijekom 30 minuta iznosi  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. Postoji proporcionalan porast  $C_{max}$  i AUC od 20 mg do 60 mg, u rasponu ispitivanih pojedinačnih doza. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi  $8,6 \pm 4,1$  l. Opseg i stupanj distribucije u pojedinim tjelesnim odjeljcima nije u potpunosti proučen. Studije *in vitro* uz upotrebu ljudskih tkiva ukazuju da se basiliksimab veže samo na aktivirane limfocite i makrofage/monocite. Konačni poluvijek iznosi  $7,2 \pm 3,2$  dana. Ukupni tjelesni klirens iznosi  $41 \pm 19$  ml/h.

U odraslih bolesnika nije opažen klinički značajan utjecaj tjelesne težine ili spola na volumen distribucije ili klirens. Životna dob, spol i rasa ne utječu na poluvrijeme eliminacije.

## Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika basiliksimaba određivana je u 39 pedijatrijskih bolesnika u *de novo* presađivanju bubrega. U dojenčadi i djece (dob 1-11 godina, n=25) volumen distribucije u ravnotežnom stanju bio je  $4,8 \pm 2,1$  l, poluvrijeme života bilo je  $9,5 \pm 4,5$  dana, a klirens je bio  $17 \pm 6$  ml/h. Volumen distribucije i klirens smanjeni su za oko 50% u usporedbi prema odraslim bolesnicima s presađenim bubregom. U ovoj dobnoj skupini starost (1-11 godina), tjelesna težina (9-37 kg) ili tjelesna površina ( $0,44-1,20$  m<sup>2</sup>) nisu u klinički značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetičke parametre. U adolescenata (dob 12-16 godina, n=14) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je  $7,8 \pm 5,1$  l, poluvrijeme života bilo je  $9,1 \pm 3,9$  dana, a klirens je bio  $31 \pm 19$  ml/h. Farmakokinetika u adolescenata bila je slična kao u odraslih bolesnika s presađenim bubregom. Odnos između koncentracije u serumu i zasićenja receptora određivan je u 13 bolesnika i bio je sličan onom okarakteriziranom u odraslih bolesnika s presađenim bubregom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksičnost nije uočena kada su rezus majmuni primali intravenske doze ili do 5 mg/kg basiliksimaba dvaput tjedno tijekom 4 tjedna nakon čega je slijedio 8-tjedni period bez primjene ili do 24 mg/kg basiliksimaba tjedno tijekom 39 tjedana nakon čega je slijedio 13-tjedni period bez primjene. U 39-tjednoj studiji, najviša doza je rezultirala približno 1000 puta većom sistemskom izloženošću (AUC) od one uočene u bolesnika koji su primili preporučenu kliničku dozu zajedno s istovremenom imunosupresivnom terapijom.

Toksičnost kod majke, embriotoksičnost kao ni teratogenost nisu opažene u cinomolguš majmuna nakon injekcija do 5 mg/kg basiliksimaba primjenjivanih dvaput tjedno tijekom perioda organogeneze.

*In vitro* nije opažen mutageni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

Kalijev dihidrogenfosfat  
Natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
Natrijev klorid  
Saharoza  
Manitol (E421)  
Glicin

#### Otapalo

Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Prašak: 3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine je 24 sata na 2°C - 8°C ili 4 sata na sobnoj temperaturi (vidjeti dio 6.6).

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Simulect prašak

Bezbojna staklena bočica, staklo tipa I, sa sivim butilnim gumenim čepom obloženim fluoriranim smolom, s aluminijskim prstenom i plavom polipropilenskom „flip-off“ kapicom, sadržava 10 mg basiliximaba u obliku praška za otopinu za injekciju ili infuziju.

### Otapalo

Bezbojna staklena ampula, staklo tipa I, sadržava 5 ml vode za injekcije.

Simulect je dostupan i u bočicama s 20 mg basiliximaba.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Rekonstitucija

Za pripremu otopine za infuziju ili injekciju, aseptički uzmite 2,5 ml vode za injekcije iz priložene ampule od 5 ml vode i aseptički dodajte tih 2,5 ml vode za injekcije u bočicu koja sadrži Simulect prašak. Pažljivo protresite bočicu da se prašak otopi, izbjegavajući stvaranje pjene. Nakon rekonstitucije se preporučuje odmah koristiti bezbojnu, bistru do opalescentnu otopinu.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo ima li vidljivih čestica. Nemojte ju koristiti ako su prisutne strane čestice. Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C ili 4 sata na sobnoj temperaturi. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah koristiti. Ako se odmah ne koristi, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Ako se ne upotrijebi unutar 24 sata, rekonstituiranu otopinu treba odbaciti.

Rekonstituirana otopina je izotonična i može se dati kao bolus injekcija ili kao infuzija razrijeđena na volumen od 25 ml ili veći, pomoću fiziološke otopine ili 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju.

Budući da nema podataka o kompatibilnosti Simulecta s drugim lijekovima za intravensku primjenu, Simulect se ne smije miješati s drugim lijekovima i uvijek ga treba davati odvojenom infuzijskom linijom.

Provjerena je kompatibilnost s nekim infuzijskim setovima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/084/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. listopada 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. listopada 2008.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA 1 BOČICU I 1 AMPULU KAO POJEDINAČNO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Simulect 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju  
basiliksimumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 20 mg basiliksimumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev klorid; saharozu; manitol (E421); glicin.

Ampula otapala sadrži 5 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

1 bočica s 20 mg praška

1 ampula s 5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena u venu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Upotrijebiti odmah nakon rekonstitucije (kemijski i fizikalno stabilan 24 sata na temperaturama 2°C - 8°C ili 4 sata na sobnoj temperaturi).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/084/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

Molimo otvoriti ovdje.

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Simulect 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju  
basiliksimumab  
U venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

Čuvati u hladnjaku.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA AMPULE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otopina za Simulect  
Voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Vidjeti uputu o lijeku

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA 1 BOČICU I 1 AMPULU KAO POJEDINAČNO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Simulect 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju  
basiliksimumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 10 mg basiliksimumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev klorid; saharozu; manitol (E421); glicin.  
Ampula otapala sadrži 5 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

1 bočica s 10 mg praška  
1 ampula s 5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena u venu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Upotrijebiti odmah nakon rekonstitucije (kemijski i fizikalno stabilan 24 sata na temperaturama 2°C - 8°C ili 4 sata na sobnoj temperaturi).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/98/084/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

Molimo otvoriti ovdje.

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Simulect 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju  
basiliksimumab  
U venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

Čuvati u hladnjaku.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA AMPULE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otopina za Simulect  
Voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Vidjeti uputu o lijeku

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Simulect 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

basiliksimumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete dobivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Simulect i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Simulect
3. Kako primjenjivati Simulect
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simulect
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Simulect i za što se koristi**

Simulect pripada skupini lijekova poznatih pod imenom imunosupresivi. Daje se u bolnici odraslim osobama, adolescentima i djeci s presađenim bubregom. Imunosupresivi smanjuju odgovor organizma na sve što on prepoznaje kao „strano“ – što uključuje i presađene organe. Imunološki sustav Vašeg organizma smatra presađeni organ stranim tijelom i pokušava ga odbaciti. Simulect djeluje tako što zaustavlja imunološke stanice koje napadaju presađene organe.

Primiti ćete samo dvije doze Simulecta. One će vam biti dane u bolnici u vrijeme presađivanja. Simulect se daje kako bi se spriječilo da Vaš organizam odbaci novi organ u prvih 4 do 6 tjedana nakon presađivanja kad je mogućnost odbacivanja najveća. Tijekom tog vremena primiti ćete i druge lijekove koji će pomoći da se novi bubreg zaštiti, kao što su ciklosporin i kortikosteroidi, a morati ćete ih uzimati i nakon što napustite bolnicu.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Simulect**

Pažljivo slijedite sve upute dobivene od vašeg liječnika. Ako u bilo što niste sigurni, upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

#### **Ne smijete dobiti Simulect**

- ako ste alergični (preosjetljivi) na basiliksimumab ili neki drugi sastojak lijeka Simulect naveden u dijelu 6. pod „Što Simulect sadrži“. Obavijestite svog liječnika ako sumnjate da ste ranije imali alergijsku reakciju na bilo koji od tih sastojaka.
- ako ste trudni ili dojite.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego dobijete Simulect:

- ako ste ranije dobili presađak koji je odbačen nakon kratkog vremena, ili,
- ako ste ranije bili u operacijskoj dvorani radi presađivanja koje na kraju nije obavljeno.

U tom ste slučaju možda dobili Simulect. Liječnik će to provjeriti i raspraviti s Vama mogućnost ponovnog liječenja Simulectom.

Ako Vam je potrebno cijepljenje, prethodno se posavjetujte s liječnikom.

### **Drugi lijekovi i Simulect**

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Stariji bolesnici (u dobi od 65 godina i stariji)**

Simulect se može davati starijim bolesnicima, no dostupne informacije su ograničene. Prije nego dobijete Simulect, liječnik može o tome s vama raspraviti.

### **Djeca i adolescenti (u dobi od jedne do 17 godina)**

Simulect se može davati djeci i adolescentima. Doza za djecu tjelesne težine manje od 35 kg niža je od one koja se obično daje odraslima.

### **Trudnoća i dojenje**

Vrlo je važno da prije presađivanja kažete svom liječniku ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Ne smijete dobiti Simulect ako ste trudni. Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije kako biste spriječili trudnoću tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon što ste primili zadnju dozu Simulecta. Ako zatrudnite tijekom ovog vremena unatoč korištenju kontracepcijskih mjera, odmah se obratite svom liječniku.

Također trebate reći svom liječniku ako dojite. Simulect može naštetiti Vašem djetetu. Ne smijete dobiti dok primete Simulect ili do 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nema dokaza koji ukazuju da Simulect utječe na sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima.

### **Simulect sadrži natrij i kalij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

## **3. Kako primjenjivati Simulect**

Simulect ćete dobiti samo ako primete novi bubreg. Simulect se daje dva puta, u bolnici, ili polako kroz iglu u veni kao infuzija u trajanju od 20–30 minuta ili kao intravenska injekcija pomoću štrcaljke.

Ako ste imali teške alergijske reakcije na Simulect ili ako ste imali komplikacije nakon kirurškog zahvata kao što je gubitak presatka, ne trebate dobiti drugu dozu Simulecta.

Prva se doza daje neposredno prije operacije presađivanja, a druga doza 4 dana nakon presađivanja.

### **Uobičajena doza za odrasle**

Uobičajena doza za odrasle iznosi 20 mg u svakoj infuziji ili injekciji.

### **Uobičajena doza za djecu i adolescente (u dobi od jedne do 17 godina)**

- Za djecu i adolescente s tjelesnom težinom od 35 kg i većom, doza Simulecta dana u svakoj infuziji ili injekciji iznosi 20 mg.
- Za djecu i adolescente s tjelesnom težinom manjom od 35 kg, doza Simulecta dana u svakoj infuziji ili injekciji iznosi 10 mg.

### **Ako primite više Simulecta nego što ste trebali**

Nije vjerojatno da će se pri predoziranju Simulectom odmah javiti nuspojave ali je moguće da će Vaš imunološki sustav duže vrijeme biti oslabljen. Vaš će liječnik pratiti moguće učinke na imunološki sustav i, bude li potrebno, odrediti liječenje.

## **4.      Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Što prije obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru pojavi li se bilo koji neočekivani simptom** dok dobivate Simulect ili tijekom narednih 8 tjedana, čak i ako mislite da to nije povezano s primjenom lijeka.

U bolesnika koji su liječeni Simulectom uočena je iznenadna pojava teških alergijskih reakcija. Ako uočite iznenadne znakove alergije, poput kožnog osipa, svrbeža ili koprivnjače, oticanja lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, ubrzanog kucanja srca, omaglice, ošamućenosti, nedostatka zraka, kihanja, piskanja pri disanju ili otežanog disanja, teško smanjenje izlučivanja urina ili vrućica i simptoma nalik gripi, odmah se javite svome liječniku ili medicinskoj sestri.

U odraslih su najčešće zabilježene nuspojave bile zatvor, mučnina, proljev, porast tjelesne težine, glavobolja, bol, oticanje ruku, zglobova ili stopala, povišeni krvni tlak, anemija, promjene nalaza krvnih pretraga (npr. kalija, kolesterola, fosfata, kreatinina), komplikacije kirurške rane i različite vrste infekcija.

Najčešće nuspojave zabilježene u djece bile su zatvor, prekomjeren rast normalne kose, curenje iz nosa ili začepljen nos, vrućica, povišeni krvni tlak i različite vrste infekcija.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlji vanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5.      Kako čuvati Simulect**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake Rok valjanosti, odnosno EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Simulect sadrži

- Djelatna tvar je basiliksimab. Jedna bočica sadržava 20 mg basiliksimaba.
- Drugi sastojci su: kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev klorid; saharoza; manitol (E421); glicin.

### Kako Simulect izgleda i sadržaj pakiranja

Simulect je bijeli prašak u bezbojnoj staklenoj bočici koja sadržava 20 mg basiliksimaba. U pakiranju se nalazi i bezbojna staklena ampula s 5 ml sterilne vode za injekcije. To otapalo se koristi za otapanje praška prije primjene.

Simulect je dostupan i u bočicama s 10 mg basiliksimaba.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## UPUTE ZA REKONSTITUCIJU I PRIMJENU

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

**Simulect se ne smije primjenjivati ako ne postoji potpuna sigurnost da će bolesnik dobiti presadak i prateću imunosupresiju.**

Za pripremu otopine za infuziju ili injekciju, dodajte 5 ml vode za injekcije iz priložene ampule u bočicu koja sadrži Simulect prašak koristeći aseptičku tehniku. Pažljivo protresite bočicu da se prašak otopi, izbjegavajući stvaranje pjene. Nakon rekonstitucije se preporučuje odmah koristiti bezbojnu, bistru do opalescentnu otopinu. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo ima li vidljivih čestica. Nemojte ju koristiti ako su prisutne strane čestice. Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 24 sata na 2°C - 8°C ili do 4 sata na sobnoj temperaturi. Rekonstituiranu otopinu treba odbaciti ako se ne upotrijebi unutar tog vremena. S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah koristiti. Ako se odmah ne koristi, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Rekonstituirani Simulect se primjenjuje intravenskom infuzijom kroz 20 do 30 minuta ili bolus injekcijom. Pripremljena otopina je izotonična. Za infuziju, rekonstituirana otopina se razrjeđuje fiziološkom otopinom ili 50 mg/ml (5%) otopinom glukoze do volumena od 50 ml ili većeg. Prvu dozu treba dati unutar 2 sata prije kirurškog presađivanja, a drugu dozu 4 dana nakon presađivanja. **Druga doza se ne smije primijeniti u slučaju teških reakcija preosjetljivosti na Simulect ili pojave gubitka presatka.**

Budući da nema podataka o kompatibilnosti Simulecta s drugim intravenskim tvarima, Simulect se ne smije miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek ga treba davati odvojenom infuzijskom linijom.

Potvrđena je kompatibilnost sa sljedećim infuzijskim setovima:

### **Vrećica za infuziju**

- Baxter minibag NaCl 0,9%

### **Infuzijski setovi**

- 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

Ne primjenjivati nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Simulect 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju ili infuziju

basiliksimumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete dobivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Simulect i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Simulect
3. Kako primjenjivati Simulect
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simulect
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Simulect i za što se koristi

Simulect pripada skupini lijekova poznatih pod imenom imunosupresivi. Daje se u bolnici odraslim osobama, adolescentima i djeci s presađenim bubregom. Imunosupresivi smanjuju odgovor organizma na sve što on prepoznaje kao „strano“ – što uključuje i presađene organe. Imunološki sustav Vašeg organizma smatra presađeni organ stranim tijelom i pokušava ga odbaciti. Simulect djeluje tako što zaustavlja imunološke stanice koje napadaju presađene organe.

Primiti ćete samo dvije doze Simulecta. One će vam biti dane u bolnici u vrijeme presađivanja. Simulect se daje kako bi se spriječilo da Vaš organizam odbaci novi organ u prvih 4 do 6 tjedana nakon presađivanja kad je mogućnost odbacivanja najveća. Tijekom tog vremena primiti ćete i druge lijekove koji će pomoći da se novi bubreg zaštiti, kao što su ciklosporin i kortikosteroidi, a morati ćete ih uzimati i nakon što napustite bolnicu.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Simulect

Pažljivo slijedite sve upute dobivene od vašeg liječnika. Ako u bilo što niste sigurni, upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

#### Ne smijete dobiti Simulect

- ako ste alergični (preosjetljivi) na basiliksimumab ili neki drugi sastojak lijeka Simulect naveden u dijelu 6. pod „Što Simulect sadrži“. Obavijestite svog liječnika ako sumnjate da ste ranije imali alergijsku reakciju na bilo koji od tih sastojaka.
- ako ste trudni ili dojite.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego dobijete Simulect:

- ako ste ranije dobili presađak koji je odbačen nakon kratkog vremena, ili,
- ako ste ranije bili u operacijskoj dvorani radi presađivanja koje na kraju nije obavljeno.

U tom ste slučaju možda dobili Simulect. Liječnik će to provjeriti i raspraviti s Vama mogućnost ponovnog liječenja Simulectom.

Ako Vam je potrebno cijepljenje, prethodno se posavjetujte s liječnikom.

### **Drugi lijekovi i Simulect**

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Stariji bolesnici (u dobi od 65 godina i stariji)**

Simulect se može davati starijim bolesnicima, no dostupne informacije su ograničene. Prije nego dobijete Simulect, liječnik može o tome s vama raspraviti.

### **Djeca i adolescenti (u dobi od jedne do 17 godina)**

Simulect se može davati djeci i adolescentima. Doza za djecu tjelesne težine manje od 35 kg niža je od one koja se obično daje odraslima.

### **Trudnoća i dojenje**

Vrlo je važno da prije presađivanja kažete svom liječniku ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Ne smijete dobiti Simulect ako ste trudni. Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije kako biste spriječili trudnoću tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon što ste primili zadnju dozu Simulecta. Ako zatrudnite tijekom ovog vremena unatoč korištenju kontracepcijskih mjera, odmah se obratite svom liječniku.

Također trebate reći svom liječniku ako dojite. Simulect može naštetiti Vašem djetetu. Ne smijete dobiti dok primete Simulect ili do 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nema dokaza koji ukazuju da Simulect utječe na sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima.

### **Simulect sadrži natrij i kalij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

## **3. Kako primjenjivati Simulect**

Simulect ćete dobiti samo ako primete novi bubreg. Simulect se daje dva puta, u bolnici, ili polako kroz iglu u veni kao infuzija u trajanju od 20–30 minuta ili kao intravenska injekcija pomoću štrcaljke.

Ako ste imali teške alergijske reakcije na Simulect ili ako ste imali komplikacije nakon kirurškog zahvata kao što je gubitak presatka, ne trebate dobiti drugu dozu Simulecta.

Prva se doza daje neposredno prije operacije presađivanja, a druga doza 4 dana nakon presađivanja.

### **Uobičajena doza za djecu i adolescente (u dobi od jedne do 17 godina)**

- Za djecu i adolescente s tjelesnom težinom manjom od 35 kg, doza Simulecta dana u svakoj infuziji ili injekciji iznosi 10 mg.
- Za djecu i adolescente s tjelesnom težinom od 35 kg i većom, doza Simulecta dana u svakoj infuziji ili injekciji iznosi 20 mg.

### **Uobičajena doza za odrasle**

Uobičajena doza za odrasle iznosi 20 mg u svakoj infuziji ili injekciji.

### **Ako primite više Simulecta nego što ste trebali**

Nije vjerojatno da će se pri predoziranju Simulectom odmah javiti nuspojave ali je moguće da će Vaš imunološki sustav duže vrijeme biti oslabljen. Vaš će liječnik pratiti moguće učinke na imunološki sustav i, bude li potrebno, odrediti liječenje.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Što prije obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru pojavi li se bilo koji neočekivani simptom** dok dobivate Simulect ili tijekom narednih 8 tjedana, čak i ako mislite da to nije povezano s primjenom lijeka.

U bolesnika koji su liječeni Simulectom uočena je iznenadna pojava teških alergijskih reakcija. Ako uočite iznenadne znakove alergije, poput kožnog osipa, svrbeža ili koprivnjače, oticanja lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, ubrzanog kucanja srca, omaglice, ošamućenosti, nedostatka zraka, kihanja, piskanja pri disanju ili otežanog disanja, teško smanjenje izlučivanja urina ili vrućica i simptoma nalik gripi, odmah se javite svome liječniku ili medicinskoj sestri.

Najčešće nuspojave zabilježene u djece bile su zatvor, prekomjeran rast normalne kose, curenje iz nosa ili začepljen nos, vrućica, povišeni krvni tlak i različite vrste infekcija.

U odraslih su najčešće zabilježene nuspojave bile zatvor, mučnina, proljev, porast tjelesne težine, glavobolja, bol, oticanje ruku, zglobova ili stopala, povišeni krvni tlak, anemija, promjene nalaza krvnih pretraga (npr. kalija, kolesterola, fosfata, kreatinina), komplikacije kirurške rane i različite vrste infekcija.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Simulect**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake Rok valjanosti, odnosno EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Simulect sadrži

- Djelatna tvar je basiliksimab. Jedna bočica sadržava 10 mg basiliksimaba.
- Drugi sastojci su: kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev klorid; saharoza; manitol (E421); glicin.

### Kako Simulect izgleda i sadržaj pakiranja

Simulect je bijeli prašak u bezbojnoj staklenoj bočici koja sadržava 10 mg basiliksimaba. U pakiranju se nalazi i bezbojna staklena ampula s 5 ml sterilne vode za injekcije. 2,5 ml sterilne vode se koristi za otapanje praška prije primjene.

Simulect je dostupan i u bočicama s 20 mg basiliksimaba.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## UPUTE ZA REKONSTITUCIJU I PRIMJENU

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

**Simulect 10 mg se ne smije primjenjivati ako ne postoji potpuna sigurnost da će bolesnik dobiti presadak i prateću imunosupresiju.**

Za pripremu otopine za infuziju ili injekciju, aseptički uzmite 2,5 ml vode za injekcije iz priložene ampule od 5 ml i primjenom aseptičke tehnike dodajte tih 2,5 ml vode za injekcije u bočicu koja sadrži Simulect prašak. Pažljivo protresite bočicu da se prašak otopi, izbjegavajući stvaranje pjene. Nakon rekonstitucije se preporučuje odmah koristiti bezbojnu, bistru do opalascntnu otopinu.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo ima li vidljivih čestica. Nemojte ju koristiti ako su prisutne strane čestice. Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 24 sata na 2°C - 8°C ili do 4 sata na sobnoj temperaturi. Rekonstituiranu otopinu treba odbaciti ako se ne upotrijebi unutar tog vremena. S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah koristiti. Ako se odmah ne koristi, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Rekonstituirani Simulect se primjenjuje intravenskom infuzijom kroz 20 do 30 minuta ili bolus injekcijom. Pripremljena otopina je izotonična. Za infuziju, rekonstituirana otopina se razrjeđuje fiziološkom otopinom ili 50 mg/ml (5%) otopinom glukoze do volumena od 25 ml ili većeg. Prvu dozu treba dati unutar 2 sata prije kirurškog presađivanja, a drugu dozu 4 dana nakon presađivanja. **Druga doza se ne smije primijeniti u slučaju teških reakcija preosjetljivosti na Simulect ili pojave gubitka presatka.**

Budući da nema podataka o kompatibilnosti Simulecta s drugim intravenskim tvarima, Simulect se ne smije miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek ga treba davati odvojenom infuzijskom linijom.

Potvrđena je kompatibilnost sa sljedećim infuzijskim setovima:

### **Vrećica za infuziju**

- Baxter minibag NaCl 0,9%

### **Infuzijski setovi**

- 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

Ne primjenjivati nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.