

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simulect 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 20 mg baziliksīmaba (*basiliximabum*)*.

1 ml pagatavotā šķīduma satur 4 mg baziliksīmaba.

* rekombinanta peļu/cilvēka himēriskā monoklonālā antiķiela pret interleikīna-2 receptora α -ķēdi (CD25 antiķēnu), kas sintezēta peļu mielomas šūnu līnijā ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību

Pilnu palīgvieļu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Simulect ir paredzēts akūtas orgānu atgrūšanas profilaksei gan pieaugušiem, gan pediatrijas pacientiem (1-17 gadu vecumā), kuriem tiek veikta allogēna *de novo* nieru transplantācija (skatīt 4.2. apakšpunktu). To lieto imūnsupresīvai terapijai vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijai un kortikosteroīdiem pacientiem ar reaktīvo antiķielu daudzumu, kas mazāks par 80%, vai trīskāršā uzturošā imūnsupresīvā režīmā, kura sastāvā ir ciklosporīns mikroemulsijai, kortikosteroīdi un vai nu azatioprīns, vai mikofenolāta mofetils.

4.2. Devas un lietošanas veids

Simulect drīkst ordinēt vienīgi imūnsupresijas terapijā un orgānu transplantācijā pieredzējuši speciālisti. Simulect jāievada kvalificētu veselības aprūpes profesionāļu uzraudzībā.

Simulect **nedrīkst** lietot, ja nav absolūti skaidrs, ka pacients saņems transplantātu un vienlaikus imunitāti nomācošu terapiju.

Simulect lieto imūnsupresīvai terapijai vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijai un kortikosteroīdiem. To var lietot gan ar ciklosporīnu mikroemulsijai, gan trīskāršā uzturošā imūnsupresīvā režīmā, kura pamatā ir kortikosteroīdi un azatioprīns vai mikofenolāta mofetils.

Devas

Pieaugušiem

Standarta kopējā deva ir 40 mg, ko ievada divās devās pa 20 mg katru.

Pirmo 20 mg devu jāievada 2 stundu laikā pirms transplantācijas operācijas. Otru devu nedrīkst ievadīt smagas hipersensitivitātes reakcijas pret Simulect vai pēcoperācijas komplikāciju, piemēram, transplantāta zaudējuma, gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana bērniem un pusaudžiem (1–17 gadus veciem)

Pediatrijas pacientiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg rekomendētā kopējā deva ir 20 mg, ko ordinē divās devās pa 10 mg katru. Pediatrijas kontingenta pacientiem ar ķermeņa masu 35 kg vai vairāk rekomendētā deva atbilst pieaugušo devai, t.i., kopējā deva ir 40 mg, ko ordinē divās devās pa 20 mg katru.

Pirmo devu jāievada 2 stundu laikā pirms transplantācijas operācijas. Otru devu jāordinē 4 dienas pēc transplantācijas. Otru devu nedrīkst ievadīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret Simulect vai pēcoperācijas komplikāciju, piemēram, transplantāta zaudējuma, gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecāka gadagājuma pacienti (no 65 gadu vecuma)

Par Simulect lietošanu vecāka gadagājuma pacientiem pieejamā informācija ir ierobežota, bet nav pierādījumu, ka vecākiem pacientiem nepieciešamas atšķirīgas devas, salīdzinot ar pieaugušiem jaunākiem pacientiem.

Lietošanas veids

Izšķīdinātu Simulect var ievadīt intravenozas bolus injekcijas vai 20–30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti, kuri saņem Simulect, jānodrošina ar adekvātām laboratorijas izmeklējumu un uzturošās terapijas iespējām, ieskaitot medikamentus smagu hipersensitivitātes reakciju ārstēšanai.

Imunitāti nomācošas shēmas, kas ietver zāļu kombinācijas, palielina uzņēmību pret infekcijām, arī oportunistiskām infekcijām, letālām infekcijām un sepsi; risks palielinās līdz ar kopējo imunitāti nomācošo slodzi.

Simulect **nedrīkst** lietot, ja nav absolūti skaidrs, ka pacients saņems transplantātu un vienlaikus imunitāti nomācošu terapiju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Smagas akūtas (līdz 24 stundām) hipersensitivitātes reakcijas ir novērotas gan sākotnēji ievadot Simulect, gan tā atkārtotas ievadīšanas gadījumā sekojošā terapijas kursā. Tās ietver anafilaktiska tipa reakcijas, piemēram, izsitumus, urtikāriju, niezi, šķaudīšanu, sēkšanu, hipotensiju, tahikardiju, *dyspnoea*, bronhospazmas, pulmonālu tūsku, sirds mazspēju, respiratoru mazspēju un kapilāru caurlaidības sindromu. Ja rodas smaga hipersensitivitāte, terapija ar Simulect pilnīgi jāpārtrauc un turpmāko devu nedrīkst ievadīt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri jau iepriekš tikuši ārstēti ar Simulect un kuriem atsākta terapija ar šo medikamentu. Ir uzkrāti pierādījumi, ka daļai pacientu pastāv hipersensitivitātes reakciju palielināts risks. Tie ir pacienti, kuriem, pēc pirmās Simulect ievadīšanas, vienlaikus noritēja imūnsupresija tika priekšlaicīgi pārtraukta, sakarā ar, piemēram, transplantāta nesaderību vai priekšlaicīgu transplantāta atgrūšanas gadījumu. Akūtas hipersensitivitātes reakcijas novēroja dažiem pacientiem pie atkārtotas transplantācijas, atsākot Simulect lietošanu.

Audzēji un infekcijas

Pacientiem pēc transplantācijas, kuri saņem imūnsupresīvu ārstēšanu, tai skaitā kombinācijā ar vai bez baziliksīmaba, var būt limfoproliferatīvu traucējumu (*lymphoproliferative disorders* - LPDs) (piemēram, limfomu) un oportūnistisku infekciju (piemēram, citomegalovīrusu [CMV], BK vīrusu) paaugstināts rašanās risks. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma imūnsupresīvu ārstēšanu ar vai bez Simulect, oportūnistisku infekciju biežums bija līdzīgs. Summējot divu piecus gadus ilgu pētījumu rezultātus, nav konstatētas atšķirības malignitātes un limfoproliferatīvu traucējumu sastopamības biežumā starp ārstēšanas režīmiem kombinācijā ar vai bez baziliksīmaba (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinācija

Nav pieejami dati par vakcinācijas efektu ar dzīvām (novājinātām) vai inaktivētām vakcīnām, kā arī par infekciju pārvešanas risku ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Simulect. Neskatoties uz to, vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama pacientiem ar nomāktu imunitāti. Līdz ar to jāizvairās no dzīvo novājināto vakcīnu izmantošanas pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar Simulect. Inaktivētas vakcīnas var ievadīt pacientiem ar nomāktu imunitāti; kaut arī atbildes reakcija uz vakcināciju varētu būt atkarīga no imunitātes nomākšanas pakāpes, līdz ar to vakcinācija, ārstēšanas ar Simulect laikā, var būt mazāk efektīva.

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Nav pierādīta Simulect efektivitāte un drošums akūtas atgrūšanas profilaksei pacientiem ar cita norobežota orgāna, izņemot nieres, allotransplantātu. Vairākos nelielos klīniskajos pētījumos ar sirds transplantācijas pacientiem, par nopietnām sirds nevēlamām blakusparādībām, piemēram, sirds apstāšanos (2,2%), priekškambaru plandīšanos (1,9%) un sirdsklauvēm (1,4%), ziņots biežāk pēc Simulect lietošanas nekā pēc citu indukcijas aģentu lietošanas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā baziliksīmabs ir imūnglobulīns, nav sagaidāma metaboliska medikaments – medikaments mijiedarbība.

Papildus ciklosporīnam mikroemulsijā orgānu transplantācijā parasti vienlaicīgi lietojamie steroīdi, azatioprīns, mikofenolāta mofetils un citi medikamenti klīniskos pētījumos tikuši lietoti bez blakusparādību pieauguma. Šie vienlaicīgi lietojamie medikamenti ietver sistēmiskos pretvīrusu, antibakteriālos un pretsēņu līdzekļus, analgētiskos, antihipertensīvos līdzekļus, piem., beta-blokatorus vai kalcija kanālu blokatorus un diurētiskos līdzekļus.

Par cilvēka pretpēļu antivielu (*human antimurine antibody* - HAMA) klātieni tika ziņots klīniskajā pētījumā ar 172 pacientiem, kurus ārstēja ar baziliksīmabu, bez klīniskās tolerances prognozējamās vērtības. Sastopamības biežumu novēroja 2/138 pacientiem, kas nesaņēma muromonabu-CD3 (OKT3) un 4/34 pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma muromonabu-CD3. Baziliksīmaba lietošana neizslēdz turpmāku ārstēšanu ar peļu anti-limfocītu antivielu preparātiem.

Sākotnējos III fāzes pētījumos pirmajos 3 mēnešos pēc transplantācijas 14% pacientiem baziliksīmaba grupā un 27% pacientiem placebo grupā novērota akūta atgrūšanas epizode, ko ārstēja ar antivielu terapiju (OKT 3 vai antitimocītu globulīnu/antilimfocītu globulīnu [ATG/ALG]), nenovērojot blakusparādību vai infekciju pieaugumu baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar placebo.

Trīs klīniskos pētījumos pētīta baziliksīmaba lietošana kombinācijā ar trīskāršo terapijas režīmu, kas ietver vai nu azatioprīnu vai mikofenolāta mofetilu. Pievienojot azatioprīnu terapijai, kas ietver ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdus, kopējais baziliksīmaba klīrenss no organisma samazinājās vidēji par 22%. Pievienojot mikofenolāta mofetilu terapijai, kas ietver ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdus, kopējais baziliksīmaba klīrenss no organisma samazinājās vidēji par 51%. Baziliksīmaba lietošana trīskāršā terapijas režīmā, ietverot azatioprīnu vai mikofenolāta mofetilu, nepaplašināja blakusparādības vai infekcijas baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Simulect grūtniecības un barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Baziliksīmabs izraisa potenciāli bīstamu imunitāti nomācošu ietekmi gan uz grūtniecību, gan uz jaundzimušo, kurš saņem mātes pienā esošo baziliksīmabu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un līdz 16 nedēļām pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Nav pieejami dati par baziliksīmaba izdalīšanos ar mātes pienu ne dzīvniekiem, ne cilvēkam. Tomēr, pamatojoties uz baziliksīmaba IgG₁ būtību, var sagaidīt tā izdalīšanos mātes pienā. Tādēļ jāizvairās no bērna barošanas ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Simulect neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Baziliksīmabs ir testēts četros randomizētos dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos nieru transplantāta recipientiem kā indukcijas aģents kombinācijā ar sekojošiem imūnsupresīvajiem medikamentiem: ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem (346 un 380 pacientu) divos pētījumos, ar ciklosporīnu mikroemulsijā, azatioprīnu un kortikosteroīdiem (340 pacientu) vienā pētījumā un ar ciklosporīnu mikroemulsijā, mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem (123 pacientu) citā pētījumā. Dati par preparāta lietošanas drošumu pediatrijas kontingenta pacientiem tikuši iegūti no viena atklāta farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījuma nieru transplantāta recipientiem (41 pacientam).

Blakusparādību biežums: Iepriekšminētajos četros ar placebo kontrolētos pētījumos 590 pacientiem, kuriem ordinēja baziliksīmaba rekomendēto devu, blakusparādību modelis bija salīdzināms ar modeli, kad 595 pacientiem ordinēja placebo. Atsevišķos pētījumos vispārējais ar terapiju saistīto blakusparādību biežums visiem pacientiem baziliksīmaba grupā (7,1% - 40%) un placebo grupā (7,6% - 39%) būtiski neatšķīrās.

Lietošana pieaugušajiem

Visbiežāk abās pētījuma grupās (baziliksīmabs vs. placebo) divkārsās vai trīskārsās terapijas rezultātā tika ziņots (> 20%) par aizcietējumu, urīnizvadsistēmas infekciju, sāpēm, sliktu dūšu, perifēru tūsku, hipertensiju, anēmiju, galvassāpēm, hiperkaliēmiju, hiperholesterīnēmiju, pēcoperācijas brūču komplikācijām, ķermeņa masas pieaugumu, kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanos, hipofosfatēmiju, caureju un augšējo elpceļu infekcijām.

Pediatriskā populācija

Visbiežāk abās pētījuma grupās (< 35 kg vs. ≥ 35 kg masas) divkārsās terapijas rezultātā tika ziņots (> 20%) par urīnizvadsistēmas infekciju, hipertrihozi, rinītu, pireksiju, hipertensiju, augšējo elpceļu infekcijām un vīrusu infekcijām, sepsi un aizcietējumiem.

Ļaundabīgo audzēju biežums: Atsevišķos pētījumos kopējais malignitātes biežums visiem pacientiem baziliksīmaba un salīdzinošās terapijas grupās bija līdzīgs. Kopumā limfoma/ limfoproliferatīvas sasilšanas novērotas 0,1% pacientu (1/701) baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar 0,3% (2/595) pacientu, kas saņēma placebo, kombinācijā gan ar divkārsu, gan trīskārsu imunitāti nomācošu terapiju. Par citiem ļaundabīgiem audzējiem tika ziņots 1,0% pacientu (7/701) baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar 1,2% (7/595) placebo grupā. Summējot divu piecus gadus ilgu pētījumu rezultātus, nav konstatētas atšķirības malignitātes un limfoproliferatīvu traucējumu sastopamības biežumā, salīdzinot 7% (21/295) baziliksīmaba grupas ar 7% (21/291) placebo grupas pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas epizožu biežums: Kopējais vīrusu, bakteriālo un sēnīšu infekciju epizožu biežums un profils pacientiem, kuri saņēma baziliksīmabu vai placebo kombinācijā ar divkārsu vai trīskārsu imūnsupresīvu terapiju, bija salīdzināms visām pacientu grupām. Kopējais infekciju epizožu biežums bija 75,9% baziliksīmaba grupā un 75,6% placebo grupā, un smagu infekciju biežums bija attiecīgi 26,1% un 24,8%. CMV infekciju biežums divkārsās vai trīskārsās terapijas rezultātā bija līdzīgs abās grupās (14,6% vs. 17,3%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Letāla iznākuma biežums un iemesli, kas radušies divkārsās vai trīskārsās terapijas rezultātā, bija līdzīgi baziliksīmaba (2,9%) un placebo grupās (2,6%) ar visbiežāko kopīgo nāves cēloni - infekcijām abās terapijas grupās (baziliksīmabs = 1,3%, placebo = 1,4%). Summējot divu piecus gadus ilgu pētījumu rezultātus, nāves biežums un cēlonis abās terapijas grupās (15% baziliksīmaba, 11% placebo grupā) bija līdzīgs; galvenais nāves cēlonis bija kardiālas dabas traucējumi tādi kā sirds mazspēja un miokarda infarkts (5% baziliksīmaba grupā, 4% placebo grupā).

Saraksts ar blakusparādībām no pēcreģistrācijas periodā saņemtiem spontānajiem ziņojumiem

Tālāk minētās blakusparādības noteiktas pamatojoties uz pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem un sagrupētas pēc orgānu sistēmu klasēm. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots brīvprātīgi un no nenoteikta skaita pacientu grupas, ne vienmēr iespējams ticami noteikt to biežumu.

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības/anafilaktoīdas reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene, nieze, šķaudīšana, sēkšana, bronhu spazmas, *dyspnoea*, plaušu tūska, sirds mazspēja, hipotensija, tahikardija, elpošanas mazspēja, kapilāru caurlaidības sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citokīnu atbrīvošanās sindroms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos cilvēkiem baziliksīmabs tiek ievadīts reizes devās līdz 60 mg un multiplās devās līdz 150 mg 24 dienu laikā bez akūtiem nevēlamiem efektiem.

Informāciju par preklīniskiem toksikoloģiskiem izmeklējumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Interleikīna inhibitori, ATĶ kods: L04AC02.

Darbības mehānisms

Baziliksīmabs ir himēriska (peļu/cilvēka) monoklonālā antivielā (IgG1k), kas piesaistās interleikīna-2 receptora α -ķēdei (CD25 antigēns), kas atrodas uz T-limfocītu virsmas, kā atbilde uz antigēna klātbūtni. Baziliksīmabs ar augstu afinitāti (K_p-vērtība 0,1 nm) specifiski saistās ar CD25 antigēnu uz aktivēto T-limfocītu virsmas, uzrādot augstu afinitāti pret interleikīna-2 receptoru (IL-2R) un tādējādi inhibējot interleikīna-2 saistīšanos – kritisku T šūnu proliferācijas signālu šūnu imūnā atbildes reakcijā, kas iesaistīta allotransplantāta atgrūšanā. Pilnīga un konsekventa interleikīna-2 receptora bloķēšana tiek uzturēta tik ilgi, kamēr baziliksīmaba koncentrācija serumā sasniedz 0,2 mikrogramus/ml (parasti līdz 4–6 nedēļām pēc ievadīšanas). Ja koncentrācija samazinās zem minētās, aktivētais CD25 antigēns sasniedz pirmsterapijas vērtību 1–2 nedēļu laikā. Baziliksīmabs neizraisa mielosupresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Baziliksīmaba efektivitāte orgānu atgrūšanas profilaksē *de novo* nieru transplantācijā tika izvērtēta dubultaklos placebo-kontrolētos pētījumos. Divu 12-mēnešu ilgu multicentrālu pilotpētījumu (piedaloties kopumā 722 pacientiem) rezultātā, salīdzinot baziliksīmabu ar placebo, novērots, ka baziliksīmabs, lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem, būtiski samazināja akūtu atgrūšanas epizožu biežumu vienā gadījumā 6 mēnešu laikā (31% vs. 45%, p<0,001) un otrā gadījumā 12 mēnešu laikā (33% vs. 48%, p<0,001) pēc transplantācijas. Netika novērota būtiska atšķirība transplantāta izdzīvošanā pacientu vidū, kas ārstēti ar baziliksīmabu vai placebo pēc 6 vai 12 mēnešiem (12 mēnešos – 32 transplantāta zaudējumi baziliksīmaba gadījumā (9%) un 37 transplantāta zaudējumi placebo gadījumā (10%)). Akūtu atgrūšanas epizožu biežums būtiski mazāks bija pacientiem, kas saņēma baziliksīmabu un trīskāršo imūnsupresīvo terapijas režīmu.

Divu dubultaklu multicentrālu pētījumu rezultātā, salīdzinot baziliksīmabu ar placebo (kopumā 463 pacientiem), novērots, ka baziliksīmabs, lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem, būtiski samazina akūtu atgrūšanas epizožu biežumu 6 mēnešu laikā pēc transplantācijas, to lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem, un vai nu azatioprīnu (21% vs. 35%) vai mikofenolāta mofetilū (15% vs. 27%). Transplantāta zaudējums 6 mēnešu laikā tika novērots 6% pacientu, kas saņēma baziliksīmabu un 10% pacientu, kas tika ārstēti ar placebo. Blakusparādību profils abās terapijas grupās palika salīdzināms.

Summējot divu piecus gadus ilgu kontrolētu pētījumu rezultātus (kopā 586 pacientu), transplantāta un pacienta kopējais izdzīvošanas ilgums baziliksimuma un placebo grupās statistiski neatšķiras. Pētījumu laikā arī konstatēts, ka pacientiem, kuriem novēroja akūtas atgrūšanas epizodi pirmā gada laikā pēc transplantācijas, piecu gadu kontroles periodā novēroti vairāk transplantāta zaudējumu un nāves gadījumu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem netika novērota atgrūšanas reakcija. Baziliksimuma iedarbība šos gadījumus neietekmēja.

Pediātriskā populācija

Baziliksimuma lietošanas efektivitāte un drošums pētīts divos pediātriskos pētījumos.

Baziliksimums tika lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un steroidiem nekontrolētā pētījumā ar 41 pediātrijas *de novo* nieru transplantāta recipientu. Akūta atgrūšana novērota 14,6% pacientu līdz 6 mēnešiem pēc transplantācijas un 24,3% līdz 12 mēnešiem pēc transplantācijas. Vispārējais blakusparādību profils bija savienojams ar vispārējo klīnisko pieredzi, kas iegūta pediātrijas kontingenta nieru transplantācijas populācijai, un ar kontrolētos transplantācijas pētījumos pieaugušajiem iegūto blakusparādību profilu.

12 mēnešu nejaušinātā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā, daudzcentru pētījumā tika izvērtēta baziliksimuma lietošana kombinācijā ar ciklosporīna mikroemulsiju, mikofenolāta mofetilu un steroidiem pediātrijas nieru allotransplantāta recipientiem. Pētījuma primārais mērķis bija pierādīt šīs kombinācijas pārākumu transplantāta akūtas atgrūšanas profilaksei, salīdzinot ar ārstēšanu ar ciklosporīna mikroemulsiju, mikofenolāta mofetilu un steroidiem. No 202 pacientiem 104 pacientus randomizēja baziliksimuma grupā un 98 pacientus - placebo grupā. Primāro efektivitātes mērķa kritēriju, kas definēts kā laiks līdz pirmajai ar biopsiju pierādītajai akūtai transplantāta atgrūšanai (*Biopsy-proven acute rejection* - BPAR) vai terapijas neveiksmei, kas definēta kā transplantāta atgrūšana, nāve vai iespējama transplantāta atgrūšana 6 mēnešu laikā pēc transplantācijas, sasniedza 16,7% pacientu baziliksimuma grupā un 21,7% pacientu placebo grupā. Iekļaujot primārā mērķa kritērija rezultātos atgrūšanas robežgadījumu skaitu, rādītāji bija attiecīgi 26,0% un 23,9%, un nenovēroja statistiski nozīmīgas atšķirības starp baziliksimuma un placebo terapijas grupām (risika attiecība: 1,04, 90% TI: [0,64; 1,68]). BPAR rādītāji baziliksimuma grupā un placebo grupā bija attiecīgi 9,4% un 17,4% (risika attiecība: 0,50, 90% TI: [0,25; 0,99]). Iekļaujot rezultātos atgrūšanas robežgadījumu skaitu, rādītāji bija attiecīgi 20,8% un 19,6% (risika attiecība: 1,01, 90% TI: [0,59; 1,72]). Kopumā drošuma profils abās pacientu grupās bija līdzīgs. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un raksturs bija līdzīgs abās ārstēšanas grupās un tāds pats tas sagaidāms ārstēšanas režīmā un blakusslimību gadījumā.

Imūnogenitāte

No 339 nieru transplantācijas pacientiem, kuriem ordinēja baziliksimums un testēja uz anti-idiotipa antivielām, 4 (1,2%) izveidojās anti-idiotipa antivielu atbildes reakcija. Klīniskā pētījumā ar 172 pacientiem, kuri saņēma baziliksimumu, cilvēka pretpeļu antivielu (HAMA) sastopamības biežums renālās transplantācijas pacientiem, bija 2/138 pacientu, kam netika ordinēts muromonabs-CD3 un 4/34 pacientu, kuri vienlaicīgi saņēma muromonabu-CD3 (2). Pieejamie klīniskie dati par muromonaba-CD3 lietošanu pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar baziliksimumu, liecina, ka nav izslēgta sekojoša muromonaba-CD3 vai citu peļu anti-limfocītu antivielu preparātu lietošana.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pieaugušie

Tika veikti vienreizējas devas un multiplu devu farmakokinētikas pētījumi ar pieaugušiem pacientiem, kam tiek veikta nieru transplantācija. Kumulatīvo devu intervāls bija no 20 mg līdz 60 mg. Pēc intravenozas 20 mg infūzijas 30 minūšu laikā preparāta maksimālā koncentrācija serumā bija $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Testējot vienreizēju devu ievadīšanu, tika novērota 20 mg līdz 60 mg devai proporcionāla C_{max} un AUC palielināšanās. Izklīdes tilpums normālas homeostāzes gadījumā bija $8,6 \pm 4,1$ l. Izklīdes apjoms un pakāpe dažādās ķermeņa daļās nav pilnībā izpētīti. Pētījumos *in vitro*, izmantojot cilvēka audus, tika noteikts, ka baziliksīmabs saistās tikai ar aktīviem limfocītiem un makrofāgiem/monocītiem. Terminālais eliminācijas pusperiods ir $7,2 \pm 3,2$ dienas. Kopējais ķermeņa klīrenss ir 41 ± 19 ml/h.

Pieaugušiem netika novērota klīniski būtiska ķermeņa masas vai dzimuma ietekme uz izklīdes tilpumu vai klīrensu. Eliminācijas pusperiodu neietekmēja vecums, dzimums vai rase.

Pediatriiskā populācija

Baziliksīmaba farmakokinētika tika izvērtēta 39 pediatrijas kontingenta *de novo* nieru transplantācijas pacientiem. Zīdaiņiem un bērniem (no 1–11 gadu vecumam, $n=25$) izklīdes tilpums līdzsvara stāvokļa koncentrācijā bija $4,8 \pm 2,1$ l, eliminācijas pusperiods - $9,5 \pm 4,5$ dienas un klīrenss - 17 ± 6 ml/h. Izklīdes tilpums un klīrenss samazinājās par apmēram 50%, salīdzinot ar pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem. Dispozīcijas parametrus šajā vecuma grupā klīniski būtiski neietekmēja vecums (1–11 gadi), ķermeņa masa (9–37 kg) vai ķermeņa virsmas laukums ($0,44$ – $1,20$ m²). Pusaudžiem (12–16 gadus veciem, $n=14$) izklīdes tilpums līdzsvara stāvokļa koncentrācijā bija $7,8 \pm 5,1$ l, eliminācijas pusperiods - $9,1 \pm 3,9$ dienas un klīrenss - 31 ± 19 ml/h. Dispozīcijas parametri pusaudžiem bija līdzīgi šiem parametriem pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem. Cēloņsakarība starp preparāta koncentrāciju serumā un receptoru piesātinājumu tika izvērtēta 13 pacientiem un tā atbilda šiem parametriem pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ievadot baziliksīmabu rēzus pērtiķiem intravenozi devās līdz 5 mg/kg divas reizes nedēļā 4 nedēļas, kam sekoja 8 nedēļu atcelšanas periods, vai arī 24 mg/kg reizi nedēļā 39 nedēļas, kam sekoja 13 nedēļu atcelšanas periods, toksicitāte netika novērota. 39 nedēļu pētījumā augstākās devas ievadīšanas rezultātā 1 000 reižu tika pārsniegta sistēmiskā iedarbība (AUC), ko novēroja pacientiem ar nieru transplantātu, ievadot preparātu rekomendētajās klīniskajās devās vienlaicīgi ar imūnsupresīvo terapiju.

Netika novērota ne materniāla toksicitāte, ne embriotoksicitāte vai teratogenitāte *cynomolgous* pērtiķiem, ievadot baziliksīmabu līdz 5 mg/kg injekcijas veidā divas reizes nedēļā organoģenēzes periodā.

Netika novērots mutagēns potenciāls *in vitro*.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Kālija dihidrogēnfosfāts
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Saharoze
Mannīts (E421)
Glicīns

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris: 3 gadi.

Pierādīts, ka pagatavots šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C - 8°C).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Simulect pulveris

Bezkrāsaina I tipa stikla flakons, pelēks, ar fluora sveķiem pārklāts, butilgumijas aizbāznis; vāciņš ar alumīnija stīpas apmali un zilu polipropilēna noņemamu aizsargvāciņu; satur 20 mg baziliksīmaba pulvera injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai veidā.

Šķīdinātājs

Bezkrāsaina stikla ampula, I tipa stikls, satur 5 ml ūdens injekcijām.

Simulect ir pieejams arī flakonos, kas satur 10 mg baziliksīmaba.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdināšana

Lai pagatavotu šķīdumu infūzijām vai injekcijām, no komplektā esošās ampulas aseptiskos apstākļos Simulect pulverim flakonā pievieno 5 ml ūdens injekcijām. Viegli sakrata, lai pulveris izšķīst un neveidojas putas. Pagatavoto bezkrāsaino, dzidro līdz opalescējošam šķīdumu lieto pēc iespējas drīz. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Nelietot, ja ir redzamas svešķermeņu daļiņas. Pierādīts, ka pēc pagatavošanas lietošanas laikā šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

Ja šķīdumu neizlieto 24 stundu laikā, to jāizlej.

Pagatavotais šķīdums ir izotonisks un to var ievadīt bolus injekcijas veidā vai atšķaidītu līdz 50 ml vai lielākam tilpumam ar fizioloģisko šķīdumu, vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu infūzijām.

Tā kā nav pieejami dati par Simulect un citu intravenozi lietojamo zāļu saderību, Simulect nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, un tas vienmēr jāievada, lietojot atsevišķu infūzijas sistēmu.

Ir apstiprināta saderība ar vairākām infūzijas sistēmām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/084/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1998. gada 9. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 9. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simulect 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 10 mg baziliksīmaba (*basiliximabum*)*.

1 ml pagatavotā šķīduma satur 4 mg baziliksīmaba.

* rekombinanta peļu/cilvēka himēriskā monoklonālā antiķiela pret interleikīna-2 receptora α -ķēdi (CD25 antigēnu), kas sintezēta peļu mielomas šūnu līnijā ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību

Pilnu palīgvieļu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Simulect ir paredzēts akūtas orgānu atgrūšanas profilaksei gan pieauguģiem, gan pediatrijas pacientiem (1-17 gadu vecumā), kuriem tiek veikta allogēna *de novo* nieru transplantācija (skatīt 4.2. apakģpunktu). To lieto imūnsupresīvai terapijai vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijai un kortikosteroīdiem pacientiem ar reaktīvo antiķielu daudzumu, kas mazāks par 80%, vai trīskārģā uzturoģā imūnsupresīvā reģimā, kura sastāvā ir ciklosporīns mikroemulsijai, kortikosteroīdi un vai nu azatioprīns, vai mikofenolāta mofetils.

4.2. Devas un lietoģanas veids

Simulect drīkst ordinēt vienģgi imūnsupresijas terapijā un orgānu transplantācijā pieredģējuģi speciālisti. Simulect jāievada kvalificētu veselģbas aprūpes profesionāģu uzraudģbā.

Simulect **nedrīkst** lietot, ja nav absolūti skaidrs, ka pacients saņems transplantātu un vienlaikus imunitāti nomācoģu terapiju.

Simulect lieto imūnsupresīvai terapijai vienlaicģgi ar ciklosporīnu mikroemulsijai un kortikosteroīdiem. To var lietot gan ar ciklosporīnu mikroemulsijai, gan trģskārģā uzturoģā imūnsupresīvā reģimā, kura pamatā ir kortikosteroīdi un azatioprīns vai mikofenolāta mofetils.

Devas

Lietošana bērniem un pusaudžiem (1–17 gadus veciem)

Pediatrijas pacientiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg rekomendētā kopējā deva ir 20 mg, ko ordinē divās devās pa 10 mg katru. Pediatrijas kontingenta pacientiem ar ķermeņa masu 35 kg vai vairāk rekomendētā deva atbilst pieaugušo devai, t.i., kopējā deva ir 40 mg, ko ordinē divās devās pa 20 mg katru.

Pirmo devu jāievada 2 stundu laikā pirms transplantācijas operācijas. Otru devu jāordinē 4 dienas pēc transplantācijas. Otru devu nedrīkst ievadīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret Simulect vai pēcoperācijas komplikāciju, piemēram, transplantāta zaudējuma, gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušiem

Standarta kopējā deva ir 40 mg, ko ievada divās devās pa 20 mg katru.

Pirmo 20 mg devu jāievada 2 stundu laikā pirms transplantācijas operācijas. Otru devu nedrīkst ievadīt smagas hipersensitivitātes reakcijas pret Simulect vai pēcoperācijas komplikāciju, piemēram, transplantāta zaudējuma, gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecāka gadagājuma pacienti (no 65 gadu vecuma)

Par Simulect lietošanu vecāka gadagājuma pacientiem pieejamā informācija ir ierobežota, bet nav pierādījumu, ka vecākiem pacientiem nepieciešamas atšķirīgas devas, salīdzinot ar pieaugušiem jaunākiem pacientiem.

Lietošanas veids

Izšķīdinātu Simulect var ievadīt intravenozas bolus injekcijas vai 20–30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti, kuri saņem Simulect, jānodrošina ar adekvātām laboratorijas izmeklējumu un uzturošās terapijas iespējām, ieskaitot medikamentus smagu hipersensitivitātes reakciju ārstēšanai.

Imunitāti nomācošas shēmas, kas ietver zāļu kombinācijas, palielina uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām infekcijām, letālām infekcijām un sepsi; risks palielinās līdz ar kopējo imunitāti nomācošo slodzi.

Simulect **nedrīkst** lietot, ja nav absolūti skaidrs, ka pacients saņems transplantātu un vienlaikus imunitāti nomācošu terapiju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Smagas akūtas (līdz 24 stundām) hipersensitivitātes reakcijas ir novērotas gan sākotnēji ievadot Simulect, gan tā atkārtotas ievadīšanas gadījumā sekojošā terapijas kursā. Tās ietver anafilaktiska tipa reakcijas, piemēram, izsitumus, urtikāriju, niezi, šķaudīšanu, sēkšanu, hipotensiju, tahikardiju, *dyspnoea*, bronhospazmas, pulmonālu tūsku, sirds mazspēju, respiratoru mazspēju un kapilāru caurlaidības sindromu. Par šādām reakcijām pacientiem, kuriem ordinēts Simulect, tiek ziņots reti (< 1/1 000 pacientiem). Ja rodas smaga hipersensitivitāte, terapija ar Simulect pilnīgi jāpārtrauc un turpmāko devu nedrīkst ievadīt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri jau iepriekš tikuši ārstēti ar Simulect un kuriem atsākta terapija ar šo medikamentu. Ir uzkrāti pierādījumi, ka daļai pacientu pastāv hipersensitivitātes reakciju palielināts risks. Tie ir pacienti, kuriem, pēc pirmās Simulect ievadīšanas, vienlaikus norītoša imūnsupresija tika priekšlaicīgi pārtraukta, sakarā ar, piemēram, transplantāta nesaderību vai priekšlaicīgu transplantāta atgrūšanas gadījumu. Akūtas hipersensitivitātes reakcijas novēroja dažiem pacientiem pie atkārtotas transplantācijas, atsākot Simulect lietošanu.

Audzēji un infekcijas

Pacientiem pēc transplantācijas, kuri saņem imūnsupresīvu ārstēšanu, tai skaitā kombinācijā ar vai bez baziliksīmaba, var būt limfoproliferatīvu traucējumu (*lymphoproliferative disorders* - LPDs) (piemēram, limfomu) un oportūnistisku infekciju (piemēram, citomegalovīrusu [CMV], BK vīrusu) paaugstināts rašanās risks. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma imūnsupresīvu ārstēšanu ar vai bez Simulect, oportūnistisku infekciju biežums bija līdzīgs. Summējot divu piecus gadus ilgu pētījumu rezultātus, nav konstatētas atšķirības malignitātes un limfoproliferatīvu traucējumu sastopamības biežumā starp ārstēšanas režīmiem kombinācijā ar vai bez baziliksīmaba (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinācija

Nav pieejami dati par vakcinācijas efektu ar dzīvām (novājinātām) vai inaktivētām vakcīnām, kā arī par infekciju pārnesšanas risku ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem Simulect. Neskatoties uz to, vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama pacientiem ar nomāktu imunitāti. Līdz ar to jāizvairās no dzīvo novājināto vakcīnu izmantošanas pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar Simulect. Inaktivētas vakcīnas var ievadīt pacientiem ar nomāktu imunitāti; kaut arī atbildes reakcija uz vakcināciju varētu būt atkarīga no imunitātes nomākšanas pakāpes, līdz ar to vakcinācija, ārstēšanas ar Simulect laikā, var būt mazāk efektīva.

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Nav pierādīta Simulect efektivitāte un drošums akūtas atgrūšanas profilaksei pacientiem ar cita norobežota orgāna, izņemot nieres, allotransplantātu. Vairākos nelielos klīniskajos pētījumos ar sirds transplantācijas pacientiem, par nopietnām sirds nevēlamām blakusparādībām, piemēram, sirds apstāšanos (2,2%), priekškambaru plandīšanos (1,9%) un sirdsklauvēm (1,4%), ziņots biežāk pēc Simulect lietošanas nekā pēc citu indukcijas aģentu lietošanas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā baziliksīmabs ir imūnglobulīns, nav sagaidāma metaboliska medikaments – medikaments mijiedarbība.

Papildus ciklosporīnam mikroemulsijā orgānu transplantācijā parasti vienlaicīgi lietojamie steroīdi, azatioprīns, mikofenolāta mofetils un citi medikamenti klīniskos pētījumos tikuši lietoti bez blakusparādību pieauguma. Šie vienlaicīgi lietojamie medikamenti ietver sistēmiskos pretvīrusu, antibakteriālos un pretsēņu līdzekļus, analgētiskos, antihipertensīvos līdzekļus, piem., beta-blokatorus vai kalcija kanālu blokatorus un diurētiskos līdzekļus.

Par cilvēka pretpēļu antivielu (*human antimurine antibody* - HAMA) klātieni tika ziņots klīniskajā pētījumā ar 172 pacientiem, kurus ārstēja ar baziliksīmabu, bez klīniskās tolerances prognozējamās vērtības. Sastopamības biežumu novēroja 2/138 pacientiem, kas nesaņēma muromonabu-CD3 (OKT3) un 4/34 pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma muromonabu-CD3. Baziliksīmaba lietošana neizslēdz turpmāku ārstēšanu ar peļu anti-limfocītu antivielu preparātiem.

Sākotnējos III fāzes pētījumos pirmajos 3 mēnešos pēc transplantācijas 14% pacientiem baziliksīmaba grupā un 27% pacientiem placebo grupā novērota akūta atgrūšanas epizode, ko ārstēja ar antivielu terapiju (OKT 3 vai antitimocītu globulīnu/antilimfocītu globulīnu [ATG/ALG]), nenovērojot blakusparādību vai infekciju pieaugumu baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar placebo.

Trīs klīniskos pētījumos pētīta baziliksīmaba lietošana kombinācijā ar trīskāršo terapijas režīmu, kas ietver vai nu azatioprīnu vai mikofenolāta mofetilu. Pievienojot azatioprīnu terapijai, kas ietver ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdus, kopējais baziliksīmaba klīrenss no organisma samazinājās vidēji par 22%. Pievienojot mikofenolāta mofetilu terapijai, kas ietver ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdus, kopējais baziliksīmaba klīrenss no organisma samazinājās vidēji par 51%. Baziliksīmaba lietošana trīskāršā terapijas režīmā, ietverot azatioprīnu vai mikofenolāta mofetilu, nepaplašināja blakusparādības vai infekcijas baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Simulect grūtniecības un barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Baziliksīmabs izraisa potenciāli bīstamu imunitāti nomācošu ietekmi gan uz grūtniecību, gan uz jaundzimušo, kurš saņem mātes pienā esošo baziliksīmabu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un līdz 16 nedēļām pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Nav pieejami dati par baziliksīmaba izdalīšanos ar mātes pienu ne dzīvniekiem, ne cilvēkam. Tomēr, pamatojoties uz baziliksīmaba IgG₁ būtību, var sagaidīt tā izdalīšanos mātes pienā. Tādēļ jāizvairās no bērna barošanas ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Simulect neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Baziliksīmabs ir testēts četros randomizētos dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos nieru transplantāta recipientiem kā indukcijas aģents kombinācijā ar sekojošiem imūnsupresīvajiem medikamentiem: ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem (346 un 380 pacientu) divos pētījumos, ar ciklosporīnu mikroemulsijā, azatioprīnu un kortikosteroīdiem (340 pacientu) vienā pētījumā un ar ciklosporīnu mikroemulsijā, mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem (123 pacientu) citā pētījumā. Dati par preparāta lietošanas drošumu pediatrijas kontingenta pacientiem tikuši iegūti no viena atklāta farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījuma nieru transplantāta recipientiem (41 pacientam).

Blakusparādību biežums: Iepriekšminētajos četros ar placebo kontrolētos pētījumos 590 pacientiem, kuriem ordinēja baziliksīmaba rekomendēto devu, blakusparādību modelis bija salīdzināms ar modeli, kad 595 pacientiem ordinēja placebo. Atsevišķos pētījumos vispārējais ar terapiju saistīto blakusparādību biežums visiem pacientiem baziliksīmaba grupā (7,1% - 40%) un placebo grupā (7,6% - 39%) būtiski neatšķīrās.

Lietošana pieaugušajiem

Visbiežāk abās pētījuma grupās (baziliksīmabs vs. placebo) divkārsās vai trīskārsās terapijas rezultātā tika ziņots (> 20%) par aizcietējumu, urīnizvadsistēmas infekciju, sāpēm, sliktu dūšu, perifēru tūsku, hipertensiju, anēmiju, galvassāpēm, hiperkaliēmiju, hiperholesterīnēmiju, pēcoperācijas brūču komplikācijām, ķermeņa masas pieaugumu, kreatīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanos, hipofosfatēmiju, caureju un augšējo elpceļu infekcijām.

Pediatriskā populācija

Visbiežāk abās pētījuma grupās (< 35 kg vs. ≥ 35 kg masas) divkārsās terapijas rezultātā tika ziņots (> 20%) par urīnizvadsistēmas infekciju, hipertrihozi, rinītu, pireksiju, hipertensiju, augšējo elpceļu infekcijām un vīrusu infekcijām, sepsi un aizcietējumiem.

Ļaundabīgo audzēju biežums: Atsevišķos pētījumos kopējais malignitātes biežums visiem pacientiem baziliksīmaba un salīdzinošās terapijas grupās bija līdzīgs. Kopumā limfoma/ limfoproliferatīvas sasilšanas novērotas 0,1% pacientu (1/701) baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar 0,3% (2/595) pacientu, kas saņēma placebo, kombinācijā gan ar divkārsu, gan trīskārsu imunitāti nomācošu terapiju. Par citiem ļaundabīgiem audzējiem tika ziņots 1,0% pacientu (7/701) baziliksīmaba grupā, salīdzinot ar 1,2% (7/595) placebo grupā. Summējot divu piecus gadus ilgu pētījumu rezultātus, nav konstatētas atšķirības malignitātes un limfoproliferatīvu traucējumu sastopamības biežumā, salīdzinot 7% (21/295) baziliksīmaba grupas ar 7% (21/291) placebo grupas pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas epizožu biežums: Kopējais vīrusu, bakteriālo un sēnīšu infekciju epizožu biežums un profils pacientiem, kuri saņēma baziliksīmabu vai placebo kombinācijā ar divkārsu vai trīskārsu imūnsupresīvu terapiju, bija salīdzināms visām pacientu grupām. Kopējais infekciju epizožu biežums bija 75,9% baziliksīmaba grupā un 75,6% placebo grupā, un smagu infekciju biežums bija attiecīgi 26,1% un 24,8%. CMV infekciju biežums divkārsās vai trīskārsās terapijas rezultātā bija līdzīgs abās grupās (14,6% vs. 17,3%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Letāla iznākuma biežums un iemesli, kas radušies divkārsās vai trīskārsās terapijas rezultātā, bija līdzīgi baziliksīmaba (2,9%) un placebo grupās (2,6%) ar visbiežāko kopīgo nāves cēloni - infekcijām abās terapijas grupās (baziliksīmabs = 1,3%, placebo = 1,4%). Summējot divu piecus gadus ilgu pētījumu rezultātus, nāves biežums un cēlonis abās terapijas grupās (15% baziliksīmaba, 11% placebo grupā) bija līdzīgs; galvenais nāves cēlonis bija kardiālas dabas traucējumi tādi kā sirds mazspēja un miokarda infarkts (5% baziliksīmaba grupā, 4% placebo grupā).

Saraksts ar blakusparādībām no pēcreģistrācijas periodā saņemtiem spontānajiem ziņojumiem

Tālāk minētās blakusparādības noteiktas pamatojoties uz pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem un sagrupētas pēc orgānu sistēmu klasēm. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots brīvprātīgi un no nenoteikta skaita pacientu grupas, ne vienmēr iespējams ticami noteikt to biežumu.

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības/anafilaktoīdas reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene, nieze, šķaudīšana, sēkšana, bronhu spazmas, *dyspnoea*, plaušu tūska, sirds mazspēja, hipotensija, tahikardija, elpošanas mazspēja, kapilāru caurlaidības sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citokīnu atbrīvošanās sindroms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos cilvēkiem baziliksīmabs tiek ievadīts reizes devās līdz 60 mg un multiplās devās līdz 150 mg 24 dienu laikā bez akūtiem nevēlamiem efektiem.

Informāciju par preklīniskiem toksikoloģiskiem izmeklējumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Interleikīna inhibitori, ATĶ kods: L04AC02.

Darbības mehānisms

Baziliksīmabs ir himēriska (peļu/cilvēka) monoklonālā antivielā (IgG1k), kas piesaistās interleikīna-2 receptora α -ķēdei (CD25 antigēns), kas atrodas uz T-limfocītu virsmas, kā atbilde uz antigēna klātbūtni. Baziliksīmabs ar augstu afinitāti (K_p-vērtība 0,1 nm) specifiski saistās ar CD25 antigēnu uz aktivēto T-limfocītu virsmas, uzrādot augstu afinitāti pret interleikīna-2 receptoru (IL-2R) un tādējādi inhibējot interleikīna-2 saistīšanos – kritisku T šūnu proliferācijas signālu šūnu imūnā atbildes reakcijā, kas iesaistīta allotransplantāta atgrūšanā. Pilnīga un konsekventa interleikīna-2 receptora bloķēšana tiek uzturēta tik ilgi, kamēr baziliksīmaba koncentrācija serumā sasniedz 0,2 mikrogramus/ml (parasti līdz 4–6 nedēļām pēc ievadīšanas). Ja koncentrācija samazinās zem minētās, aktivētais CD25 antigēns sasniedz pirmsterapijas vērtību 1–2 nedēļu laikā. Baziliksīmabs neizraisa mielosupresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Baziliksīmaba efektivitāte orgānu atgrūšanas profilaksē *de novo* nieru transplantācijā tika izvērtēta dubultaklos placebo-kontrolētos pētījumos. Divu 12-mēnešu ilgu multicentrālu pilotpētījumu (piedaloties kopumā 722 pacientiem) rezultātā, salīdzinot baziliksīmabu ar placebo, novērots, ka baziliksīmabs, lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem, būtiski samazināja akūtu atgrūšanas epizožu biežumu vienā gadījumā 6 mēnešu laikā (31% vs. 45%, p<0,001) un otrā gadījumā 12 mēnešu laikā (33% vs. 48%, p<0,001) pēc transplantācijas. Netika novērota būtiska atšķirība transplantāta izdzīvošanā pacientu vidū, kas ārstēti ar baziliksīmabu vai placebo pēc 6 vai 12 mēnešiem (12 mēnešos – 32 transplantāta zaudējumi baziliksīmaba gadījumā (9%) un 37 transplantāta zaudējumi placebo gadījumā (10%)). Akūtu atgrūšanas epizožu biežums būtiski mazāks bija pacientiem, kas saņēma baziliksīmabu un trīskāršo imūnsupresīvo terapijas režīmu.

Divu dubultaklu multicentrālu pētījumu rezultātā, salīdzinot baziliksīmabu ar placebo (kopumā 463 pacientiem), novērots, ka baziliksīmabs, lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem, būtiski samazina akūtu atgrūšanas epizožu biežumu 6 mēnešu laikā pēc transplantācijas, to lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un kortikosteroīdiem, un vai nu azatioprīnu (21% vs. 35%) vai mikofenolāta mofetilū (15% vs. 27%). Transplantāta zaudējums 6 mēnešu laikā tika novērots 6% pacientu, kas saņēma baziliksīmabu un 10% pacientu, kas tika ārstēti ar placebo. Blakusparādību profils abās terapijas grupās palika salīdzināms.

Summējot divu piecus gadus ilgu kontrolētu pētījumu rezultātus (kopā 586 pacientu), transplantāta un pacienta kopējais izdzīvošanas ilgums baziliksīmaba un placebo grupās statistiski neatšķīrās. Pētījumu laikā arī konstatēts, ka pacientiem, kuriem novēroja akūtas atgrūšanas epizodi pirmā gada laikā pēc transplantācijas, piecu gadu kontroles periodā novēroti vairāk transplantāta zaudējumu un nāves gadījumu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem netika novērota atgrūšanas reakcija. Baziliksīmaba iedarbība šos gadījumus neietekmēja.

Pediātriskā populācija

Baziliksīmaba lietošanas efektivitāte un drošums pētīts divos pediātriskos pētījumos.

Baziliksīmabs tika lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu mikroemulsijā un steroīdiem nekontrolētā pētījumā ar 41 pediātrijas *de novo* nieru transplantāta recipientu. Akūta atgrūšana novērota 14,6% pacientu līdz 6 mēnešiem pēc transplantācijas un 24,3% līdz 12 mēnešiem pēc transplantācijas. Vispārējais blakusparādību profils bija savienojams ar vispārējo klīnisko pieredzi, kas iegūta pediātrijas kontingenta nieru transplantācijas populācijai, un ar kontrolētos transplantācijas pētījumos pieaugušajiem iegūto blakusparādību profilu.

12 mēnešu nejaušinātā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā, daudzcentru pētījumā tika izvērtēta baziliksīmaba lietošana kombinācijā ar ciklosporīna mikroemulsiju, mikofenolāta mofetilu un steroīdiem pediātrijas nieru allotransplantāta recipientiem. Pētījuma primārais mērķis bija pierādīt šīs kombinācijas pārākumu transplantāta akūtas atgrūšanas profilaksei, salīdzinot ar ārstēšanu ar ciklosporīna mikroemulsiju, mikofenolāta mofetilu un steroīdiem. No 202 pacientiem 104 pacientus randomizēja baziliksīmaba grupā un 98 pacientus - placebo grupā. Primāro efektivitātes mērķa kritēriju, kas definēts kā laiks līdz pirmajai ar biopsiju pierādītajai akūtai transplantāta atgrūšanai (*Biopsy-proven acute rejection* - BPAR) vai terapijas neveiksmei, kas definēta kā transplantāta atgrūšana, nāve vai iespējama transplantāta atgrūšana 6 mēnešu laikā pēc transplantācijas, sasniedza 16,7% pacientu baziliksīmaba grupā un 21,7% pacientu placebo grupā. Iekļaujot primārā mērķa kritērija rezultātos atgrūšanas robežgadījumu skaitu, rādītāji bija attiecīgi 26,0% un 23,9%, un nenovēroja statistiski nozīmīgas atšķirības starp baziliksīmaba un placebo terapijas grupām (risika attiecība: 1,04, 90% TI: [0,64; 1,68]). BPAR rādītāji baziliksīmaba grupā un placebo grupā bija attiecīgi 9,4% un 17,4% (risika attiecība: 0,50, 90% TI: [0,25; 0,99]). Iekļaujot rezultātos atgrūšanas robežgadījumu skaitu, rādītāji bija attiecīgi 20,8% un 19,6% (risika attiecība: 1,01, 90% TI: [0,59; 1,72]). Kopumā drošuma profils abās pacientu grupās bija līdzīgs. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un raksturs bija līdzīgs abās ārstēšanas grupās un tāds pats tas sagaidāms ārstēšanas režīmā un blakusslimību gadījumā.

Imūnogenitāte

No 339 nieru transplantācijas pacientiem, kuriem ordinēja baziliksīmabs un testēja uz anti-idiotipa antivielām, 4 (1,2%) izveidojās anti-idiotipa antivielu atbildes reakcija. Klīniskā pētījumā ar 172 pacientiem, kuri saņēma baziliksīmabu, cilvēka pretpelū antivielu (HAMA) sastopamības biežums renālās transplantācijas pacientiem, bija 2/138 pacientu, kam netika ordinēts muromonabs-CD3 un 4/34 pacientu, kuri vienlaicīgi saņēma muromonabu-CD3 (2). Pieejamie klīniskie dati par muromonaba-CD3 lietošanu pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar baziliksīmabu, liecina, ka nav izslēgta sekojoša muromonaba-CD3 vai citu pelū anti-limfocītu antivielu preparātu lietošana.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pieaugušie

Tika veikti vienreizējas devas un multiplu devu farmakokinētikas pētījumi ar pieaugušiem pacientiem, kam tiek veikta nieru transplantācija. Kumulatīvo devu intervāls bija no 20 mg līdz 60 mg. Pēc intravenozas 20 mg infūzijas 30 minūšu laikā preparāta maksimālā koncentrācija serumā bija $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Testējot vienreizēju devu ievadīšanu, tika novērota 20 mg līdz 60 mg devai proporcionāla C_{max} un AUC palielināšanās. Izklīdes tilpums normālas homeostāzes gadījumā bija $8,6 \pm 4,1$ l. Izklīdes apjoms un pakāpe dažādās ķermeņa daļās nav pilnībā izpētīti. Pētījumos *in vitro*, izmantojot cilvēka audus, tika noteikts, ka baziliksīmabs saistās tikai ar aktīviem limfocītiem un makrofāgiem/monocītiem. Terminālais eliminācijas pusperiods ir $7,2 \pm 3,2$ dienas. Kopējais ķermeņa klīrenss ir 41 ± 19 ml/h.

Pieaugušiem netika novērota klīniski būtiska ķermeņa masas vai dzimuma ietekme uz izklīdes tilpumu vai klīrensu. Eliminācijas pusperiodu neietekmēja vecums, dzimums vai rase.

Pediatriiskā populācija

Baziliksīmaba farmakokinētika tika izvērtēta 39 pediatrijas kontingenta *de novo* nieru transplantācijas pacientiem. Zīdaiņiem un bērniem (no 1–11 gadu vecumam, $n=25$) izklīdes tilpums līdzsvara stāvokļa koncentrācijā bija $4,8 \pm 2,1$ l, eliminācijas pusperiods - $9,5 \pm 4,5$ dienas un klīrenss - 17 ± 6 ml/h. Izklīdes tilpums un klīrenss samazinājās par apmēram 50%, salīdzinot ar pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem. Dispozīcijas parametrus šajā vecuma grupā klīniski būtiski neietekmēja vecums (1–11 gadi), ķermeņa masa (9–37 kg) vai ķermeņa virsmas laukums ($0,44$ – $1,20$ m²). Pusaudžiem (12–16 gadus veciem, $n=14$) izklīdes tilpums līdzsvara stāvokļa koncentrācijā bija $7,8 \pm 5,1$ l, eliminācijas pusperiods - $9,1 \pm 3,9$ dienas un klīrenss - 31 ± 19 ml/h. Dispozīcijas parametri pusaudžiem bija līdzīgi šiem parametriem pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem. Cēloņsakarība starp preparāta koncentrāciju serumā un receptoru piesātinājumu tika izvērtēta 13 pacientiem un tā atbilda šiem parametriem pieaugušiem nieru transplantācijas pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ievadot baziliksīmabu rēzus pērtiķiem intravenozi devās līdz 5 mg/kg divas reizes nedēļā 4 nedēļas, kam sekoja 8 nedēļu atcelšanas periods, vai arī 24 mg/kg reizi nedēļā 39 nedēļas, kam sekoja 13 nedēļu atcelšanas periods, toksicitāte netika novērota. 39 nedēļu pētījumā augstākās devas ievadīšanas rezultātā 1 000 reižu tika pārsniegta sistēmiskā iedarbība (AUC), ko novēroja pacientiem ar nieru transplantātu, ievadot preparātu rekomendētajās klīniskajās devās vienlaicīgi ar imūnsupresīvo terapiju.

Netika novērota ne materniāla toksicitāte, ne embriotoksicitāte vai teratogenitāte *cynomolgous* pērtiķiem, ievadot baziliksīmabu līdz 5 mg/kg injekcijas veidā divas reizes nedēļā organoģenēzes periodā.

Netika novērots mutagēns potenciāls *in vitro*.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Kālija dihidrogēnfosfāts
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Saharoze
Mannīts (E421)
Glicīns

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris: 3 gadi.

Pierādīts, ka pagatavots šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C - 8°C).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Simulect pulveris

Bezkrāsaina I tipa stikla flakons, pelēks, ar fluora sveķiem pārklāts, butilgumijas aizbāznis; vāciņš ar alumīnija stīpas apmali un zilu polipropilēna noņemamu aizsargvāciņu; satur 10 mg baziliksīmaba pulvera injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai veidā.

Šķīdinātājs

Bezkrāsaina stikla ampula, I tipa stikls, satur 5 ml ūdens injekcijām.

Simulect ir pieejams arī flakonos, kas satur 20 mg baziliksīmaba.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdināšana

Lai pagatavotu šķīdumu infūzijām vai injekcijām, no komplektā esošās 5 ml ampulas aseptiskos apstākļos paņem 2,5 ml ūdens injekcijām un aseptiskos apstākļos pievieno Simulect pulverim flakonā šos 2,5 ml ūdens injekcijām. Viegli sakrata, lai pulveris izšķīst un neveidojas putas. Pagatavoto bezkrāsaino, dzidro līdz opalescējošam šķīdumu lieto pēc iespējas drīz. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Nelietot, ja ir redzamas svešķermeņu daļiņas. Pierādīts, ka pēc pagatavošanas lietošanas laikā šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

Ja šķīdumu neizlieto 24 stundu laikā, to jāizlej.

Pagatavotais šķīdums ir izotonisks un to var ievadīt bolus injekcijas veidā vai atšķaidītu līdz 25 ml vai lielākam tilpumam ar fizioloģisko šķīdumu, vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu infūzijām.

Tā kā nav pieejami dati par Simulect un citu intravenozi lietojamo zāļu saderību, Simulect nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, un tas vienmēr jāievada, lietojot atsevišķu infūzijas sistēmu.

Ir apstiprināta saderība ar vairākām infūzijas sistēmām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/084/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1998. gada 9. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 9. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA 1 FLAKONAM UN 1 AMPULAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simulect 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai
basiliximabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 20 mg baziliksīmaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: kālija dihidroģenfosfātu; bezūdens nātrija hidrogēnfosfātu; nātrija hlorīdu; saharozi; mannītu (E421); glicīnu.

Šķīdinātāja ampula satur 5 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 20 mg pulvera

1 ampula ar 5 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Lietot tūlīt pēc šķīduma pagatavošanas (ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C vai 4 stundas istabas temperatūrā).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/084/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Lūdzu atvērt šeit.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simulect 20 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai
basiliximabum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
AMPULAS UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simulect šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

Skatīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA 1 FLAKONAM UN 1 AMPULAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simulect 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai
basiliximabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 10 mg baziliksīmaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: kālija dihidroģenfosfātu; bezūdens nātrija hidrogēnfosfātu; nātrija hlorīdu; saharozi; mannītu (E421); glicīnu.

Šķīdinātāja ampula satur 5 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 10 mg pulvera

1 ampula ar 5 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Lietot tūlīt pēc šķīduma pagatavošanas (ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C vai 4 stundas istabas temperatūrā).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/084/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lūdzu atvērt šeit.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Simulect 10 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai
basiliximabum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
AMPULAS UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Simulect šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

Skatīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simulect 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai *basiliximabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Simulect un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simulect ievadīšanas
3. Kā Simulect tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simulect
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simulect un kādam nolūkam to lieto

Simulect pieder medikamentu grupai, kas pazīstami kā imūnsupresanti. Simulect ordinē ārstniecības iestādē pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuriem tiek veikta nieru transplantācija.

Imūnsupresanti mazina organisma reakciju pret lietām, kas tiek atzītas par “svešām”, tas ietver arī transplantētus orgānus. Organisma imūnsistēma uzskata transplantēto orgānu par svešķermeni un centīsies to atgrūst. Simulect darbojas, pārtraucot imūno šūnu, kuras uzbrūk transplantātam, darbību.

Jums tiks ievadītas tikai divas Simulect devas. Tās tiks ievadītas, Jums atrodoties ārstniecības iestādē, aptuveni transplantācijas operācijas laikā. Simulect ordinē, lai tas palīdzētu Jūsu organismam novērst jaunā orgāna atgrūšanu pirmajās 4 līdz 6 nedēļās pēc transplantācijas operācijas, kad atgrūšanas reakcija ir visvairāk iespējama. Jums tiks ievadītas arī citas zāles, lai pasargātu Jūsu jauno nieri šajā laikā, piemēram, ciklosporīnu un kortikosteroīdus pēc izrakstīšanās no ārstniecības iestādes.

2. Kas Jums jāzina pirms Simulect ievadīšanas

Ievērojiet rūpīgi Jūsu ārsta norādījumus. Ja neesat par kaut ko pārliecināts, vaicājiet savam ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Jums nedrīkst ievadīt Simulect

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret baziliksīmabu vai kādu citu (6. punktā minēto) Simulect sastāvdaļu. Informējiet savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums agrāk varētu būt bijusi alerģiska reakcija pret kādu no šīm palīgvielām.
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simulect ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu:

- ja Jūs esat saņēmis transplantātu, kas pēc īsa laika ticis atgrūsts, vai
- ja Jūs esat bijis operāciju zālē, gatavojoties veikt transplantoloģijas operāciju, tomēr šī operācija netika veikta.

Šajās situācijās Jūs varat būt saņēmis Simulect. Jūsu ārsts to pārbaudīs un pārrunās ar Jums Simulect atkārtotas terapijas iespējamību.

Ja Jums ir nepieciešama vakcinācija, pirms tās konsultējieties ar savu ārstu.

Citas zāles un Simulect

Pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vecāka gadagājuma pacienti (no 65 gadu vecuma)

Simulect drīkst ordinēt vecāka gadagājuma pacientiem, bet pieejamā informācija ir ierobežota. Pirms Simulect lietošanas Jūsu ārsts to apspriedīs ar Jums.

Bērni un pusaudži (no 1 līdz 17 gadu vecumam)

Simulect drīkst ordinēt bērniem un pusaudžiem. Devai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, jābūt zemākai nekā parastai devai pieaugušajiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ir ļoti svarīgi informēt ārstu pirms transplantācijas operācijas, ja esat grūtniece vai ja Jums šķiet, ka iestājusies grūtniecība. Jums nedrīkst ievadīt Simulect, ja Jūs esat grūtniece. Jums ir jālieto atbilstoša kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecības iestāšanos ārstēšanas laikā un vēl 4 mēnešus pēc Simulect pēdējās devas saņemšanas. Ja Jums, neskatoties uz kontracepcijas līdzekļu lietošanu, šajā laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

Jums jāpastāsta arī ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Simulect var kaitēt Jūsu bērnam. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Simulect lietošanas laikā vai līdz 4 mēnešiem ilgi pēc otrās devas ievadīšanas.

Grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti periodā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pierādījumu, kas liecinātu par Simulect ietekmi uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Simulect satur nātriju un kāliju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

3. Kā Simulect tiek ievadīts

Jums ordinēs Simulect tikai tad, ja Jums tiks transplantēta jauna niere. Ārstniecības iestādē Jums Simulect ievadīs divreiz, - vai nu lēnas infūzijas veidā, kas ilgst 20–30 minūtes, caur Jūsu vēnā ievadītu adatu vai intravenozas injekcijas veidā, lietojot šļirci.

Ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret Simulect vai ja Jums ir bijušas komplikācijas pēc operācijas, piemēram, transplantāta zaudēšana, otru Simulect devu Jums ievadīt nedrīkst.

Pirmo devu ievada tieši pirms transplantācijas operācijas, otro devu ievada 4 dienas pēc operācijas.

Parastā deva pieaugušajiem

Parastā deva pieaugušajiem ir 20 mg katrā infūzijas vai injekcijas reizē.

Parastā deva bērniem un pusaudžiem (no 1 līdz 17 gadu vecumam)

- Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 35 kg vai lielāka, katrā infūzijas vai injekcijas reizē ievada 20 mg Simulect.
- Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, katrā infūzijas vai injekcijas reizē ievada 10 mg Simulect.

Ja Jums ir ievadīts Simulect vairāk, nekā noteikts

Maz ticams, ka Simulect pārdozēšana varētu izraisīt tūlītējas blakusparādības, bet tas var mazināt Jūsu imūnsistēmas aktivitāti ilgstoši. Jūsu ārstam jāseko jebkādai preparāta ietekmei uz Jūsu imūnsistēmu un nepieciešamības gadījumā jāveic atbilstoša terapija.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs Simulect terapijas laikā vai 8 nedēļas pēc tās **ievērojiet kādus negaidītus simptomus**, pat ja Jūs domājat, ka tie nav saistīti ar šīm zālēm, **nekavējoties ziņojiet savam ārstam vai medmāsai**.

Ir ziņojumi par pēkšņām smagām alerģiskām reakcijām pacientiem, kuri ārstēti ar Simulect. Nekavējoties informējiet savam ārstu vai medmāsu, ja Jūs pamanāt tādas pēkšņas alerģisku reakciju simptomus, kā izsitumus uz ādas, niezi vai nātreni, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu tūsku, paātrinātu sirdsdarbību, reiboni vai vieglu nespēku, elpas trūkumu, šķaudīšanu, smakšanu vai apgrūtinātu elpošanu, izteikti samazinātu urīna izdalīšanos vai drudzi un gripai līdzīgus simptomus.

Pieaugušajiem visbiežāk tika ziņots par sekojošām blakusparādībām: aizcietējumiem, sliktu dūšu, caureju, ķermeņa masas pieaugumu, galvassāpēm, sāpēm, plaukstu, potīšu vai pēdu tūsku, paaugstinātu asinsspiedienu, anēmiju, asins ķīmiskā sastāva izmaiņām (t.i., kālija, holesterīna, fosfātu, kreatinīna koncentrāciju), ķirurģisko brūču komplikācijām un dažāda rakstura infekcijām.

Bērniem visbiežāk tika ziņots par sekojošām blakusparādībām: aizcietējumiem, izteiktu matu augšanu, deguna tecēšanu vai tā gļotādas tūsku, drudzi, paaugstinātu asinsspiedienu un dažāda rakstura infekcijām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simulect

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc Der. līdz un EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simulect satur

- Aktīvā viela ir baziliksīmabs. Viens flakons satur 20 mg baziliksīmaba.
- Citas sastāvdaļas ir: kālija dihidrogēnfosfāts, bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, saharoze, mannīts (E421), glicīns.

Simulect ārējais izskats un iepakojums

Simulect pieejams balta pulvera veidā bezkrāsaina stikla flakonā, kas satur 20 mg baziliksīmaba. Iepakojumā ir arī bezkrāsaina stikla ampula, kas satur 5 ml sterila ūdens injekcijām. Šo šķīdinātāju lieto pulvera izšķīdināšanai pirms Jums ordinētās injekcijas.

Simulect ir pieejams arī flakonos, kas satur 10 mg baziliksīmaba.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU UN IEVADĪŠANU

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem:

Simulect drīkst ievadīt tikai tādā gadījumā, ja ir absolūti droši, ka pacients saņems transplantātu un vienlaicīgu imūnsupresīvo terapiju.

Lai pagatavotu šķīdumu infūzijai vai injekcijai, Simulect pulverim flakonā pievieno 5 ml ūdens injekcijām no komplektā esošās ampulas, ievērojot aseptikas noteikumus. Lai izšķīdinātu pulveri, flakonu viegli sakrata, izvairoties no putu veidošanās. Pēc izšķīdināšanas bezkrāsaino, dzidro līdz opalescējošo šķīdumu ieteicams izlietot nekavējoties. Pirms lietošanas vizuāli jāapskata, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Nelietot, ja ir redzamas svešķermeņu daļiņas. Pēc izšķīdināšanas ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā. Ja sagatavotais šķīdums netiek izlietots šajā laikā, tas jāiznīcina. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs.

Sagatavoto Simulect šķīdumu ievada vai nu intravenozas infūzijas veidā 20–30 minūšu laikā, vai bolus injekcijas veidā. Sagatavotais šķīdums ir izotonisks. Infūzijai sagatavoto šķīdumu atšķaida līdz 50 ml vai lielākam tilpumam ar fizioloģisko vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu. Pirmo devu ievada 2 stundu laikā pirms transplantācijas operācijas un otro devu – 4 dienas pēc transplantācijas. **Otro devu nedrīkst ievadīt, ja rodas smagas hipersensitivitātes reakcijas pret Simulektu vai transplantāta zaudējums.**

Tā kā nav datu par Simulect saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām, Simulect nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm/ vielām, un tas vienmēr jāievada caur atsevišķu infūzijas sistēmu.

Apstiprināta saderība ar šādām infūzijas sistēmām:

Infūzijas maiss

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Infūzijas komplekti

- 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

Nelietot, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simulect 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai *basiliximabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Simulect un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simulect ievadīšanas
3. Kā Simulect tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simulect
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simulect un kādam nolūkam to lieto

Simulect pieder medikamentu grupai, kas pazīstami kā imūnsupresanti. Simulect ordinē ārstniecības iestādē pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuriem tiek veikta nieru transplantācija. Imūnsupresanti mazina organisma reakciju pret lietām, kas tiek atzītas par “svešām”, tas ietver arī transplantētus orgānus. Organisma imūnsistēma uzskata transplantēto orgānu par svešķermeni un centīsies to atgrūst. Simulect darbojas, pārtraucot imūno šūnu, kuras uzbrūk transplantātam, darbību.

Jums tiks ievadītas tikai divas Simulect devas. Tās tiks ievadītas, Jums atrodoties ārstniecības iestādē, aptuveni transplantācijas operācijas laikā. Simulect ordinē, lai tas palīdzētu Jūsu organismam novērst jaunā orgāna atgrūšanu pirmajās 4 līdz 6 nedēļās pēc transplantācijas operācijas, kad atgrūšanas reakcija ir visvairāk iespējama. Jums tiks ievadītas arī citas zāles, lai pasargātu Jūsu jauno nieri šajā laikā, piemēram, ciklosporīnu un kortikosteroīdus pēc izrakstīšanās no ārstniecības iestādes.

2. Kas Jums jāzina pirms Simulect ievadīšanas

Ievērojiet rūpīgi Jūsu ārsta norādījumus. Ja neesat par kaut ko pārliecināts, vaicājiet savam ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Jums nedrīkst ievadīt Simulect

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret baziliksimumu vai kādu citu (6. punktā minēto) Simulect sastāvdaļu. Informējiet savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums agrāk varētu būt bijusi alerģiska reakcija pret kādu no šīm palīgvielām.
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simulect ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu:

- ja Jūs esat saņēmis transplantātu, kas pēc īsa laika ticis atgrūsts, vai
- ja Jūs esat bijis operāciju zālē, gatavojoties veikt transplantoloģijas operāciju, tomēr šī operācija netika veikta.

Šajās situācijās Jūs varat būt saņēmis Simulect. Jūsu ārsts to pārbaudīs un pārrunās ar Jums Simulect atkārtotas terapijas iespējamību.

Ja Jums ir nepieciešama vakcinācija, pirms tās konsultējieties ar savu ārstu.

Citas zāles un Simulect

Pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vecāka gadagājuma pacienti (no 65 gadu vecuma)

Simulect drīkst ordinēt vecāka gadagājuma pacientiem, bet pieejamā informācija ir ierobežota. Pirms Simulect lietošanas Jūsu ārsts to apspriedīs ar Jums.

Bērni un pusaudži (no 1 līdz 17 gadu vecumam)

Simulect drīkst ordinēt bērniem un pusaudžiem. Devai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, jābūt zemākai nekā parastai devai pieaugušajiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ir ļoti svarīgi informēt ārstu pirms transplantācijas operācijas, ja esat grūtniece vai ja Jums šķiet, ka iestājusies grūtniecība. Jums nedrīkst ievadīt Simulect, ja Jūs esat grūtniece. Jums ir jālieto atbilstoša kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecības iestāšanos ārstēšanas laikā un vēl 4 mēnešus pēc Simulect pēdējās devas saņemšanas. Ja Jums, neskatoties uz kontracepcijas līdzekļu lietošanu, šajā laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

Jums jāpastāsta arī ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Simulect var kaitēt Jūsu bērnam. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Simulect lietošanas laikā vai līdz 4 mēnešiem ilgi pēc otrās devas ievadīšanas.

Grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti periodā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pierādījumu, kas liecinātu par Simulect ietekmi uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Simulect satur nātriju un kāliju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

3. Kā Simulect tiek ievadīts

Jums ordinēs Simulect tikai tad, ja Jums tiks transplantēta jauna niere. Ārstniecības iestādē Jums Simulect ievadīs divreiz, - vai nu lēnas infūzijas veidā, kas ilgst 20–30 minūtes, caur Jūsu vēnā ievadītu adatu vai intravenozas injekcijas veidā, lietojot šļirci.

Ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret Simulect vai ja Jums ir bijušas komplikācijas pēc operācijas, piemēram, transplantāta zaudēšana, otru Simulect devu Jums ievadīt nedrīkst.

Pirmo devu ievada tieši pirms transplantācijas operācijas, otro devu ievada 4 dienas pēc operācijas.

Parastā deva bērniem un pusaudžiem (no 1 līdz 17 gadu vecumam)

- Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, katrā infūzijas vai injekcijas reizē ievada 10 mg Simulect.
- Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 35 kg vai lielāka, katrā infūzijas vai injekcijas reizē ievada 20 mg Simulect.

Parastā deva pieaugušajiem

Parastā deva pieaugušajiem ir 20 mg katrā infūzijas vai injekcijas reizē.

Ja Jums ir ievadīts Simulect vairāk, nekā noteikts

Maz ticams, ka Simulect pārdozēšana varētu izraisīt tūlītējas blakusparādības, bet tas var mazināt Jūsu imūnsistēmas aktivitāti ilgstoši. Jūsu ārstam jāseko jebkādai preparāta ietekmei uz Jūsu imūnsistēmu un nepieciešamības gadījumā jāveic atbilstoša terapija.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs Simulect terapijas laikā vai 8 nedēļas pēc tās **ievērojiet kādus negaidītus simptomus**, pat ja Jūs domājat, ka tie nav saistīti ar šīm zālēm, **nekavējoties ziņojiet savam ārstam vai medmāsai**.

Ir ziņojumi par pēkšņām smagām alerģiskām reakcijām pacientiem, kuri ārstēti ar Simulect. Nekavējoties informējiet savam ārstu vai medmāsu, ja Jūs pamanāt tādas pēkšņas alerģisku reakciju simptomus, kā izsitumus uz ādas, niezi vai nātreni, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu tūsku, paātrinātu sirdsdarbību, reiboni vai vieglu nespēku, elpas trūkumu, šķaudīšanu, smakšanu vai apgrūtinātu elpošanu, izteikti samazinātu urīna izdalīšanos vai drudzi un gripai līdzīgus simptomus.

Bērniem visbiežāk tika ziņots par sekojošām blakusparādībām: aizcietējumiem, izteiktu matu augšanu, deguna tecēšanu vai tā gļotādas tūsku, drudzi, paaugstinātu asinsspiedienu un dažāda rakstura infekcijām.

Pieaugušajiem visbiežāk tika ziņots par sekojošām blakusparādībām: aizcietējumiem, sliktu dūšu, caureju, ķermeņa masas pieaugumu, galvassāpēm, sāpēm, plaukstu, potīšu vai pēdu tūsku, paaugstinātu asinsspiedienu, anēmiju, asins ķīmiskā sastāva izmaiņām (t.i., kālija, holesterīna, fosfātu, kreatinīna koncentrāciju), ķirurģisko brūču komplikācijām un dažāda rakstura infekcijām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simulect

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc Der. līdz un EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simulect satur

- Aktīvā viela ir baziliksīmabs. Viens flakons satur 10 mg baziliksīmaba.
- Citas sastāvdaļas ir: kālija dihidrogēnfosfāts, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, saharoze, mannīts (E421), glicīns.

Simulect ārējais izskats un iepakojums

Simulect pieejams balta pulvera veidā bezkrāsaina stikla flakonā, kas satur 10 mg baziliksīmaba. Iepakojumā ir arī bezkrāsaina stikla ampula, kas satur 5 ml sterila ūdens injekcijām. 2,5 ml sterilā ūdens lieto pulvera izšķīdināšanai pirms Jums ordinētās injekcijas.

Simulect ir pieejams arī flakonos, kas satur 20 mg baziliksīmaba.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU UN IEVADĪŠANU

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem:

Simulect pa 10 mg drīkst ievadīt tikai tādā gadījumā, ja ir absolūti droši, ka pacients saņems transplantātu un vienlaicīgu imūnsupresīvo terapiju.

Lai pagatavotu šķīdumu infūzijai vai injekcijai, no komplektā esošās 5 ml ampulas aseptiskos apstākļos paņem 2,5 ml ūdens injekcijām un šos 2,5 ml ūdens injekcijām pievieno Simulect pulverim flakonā, ievērojot aseptikas noteikumus. Lai izšķīdinātu pulveri, flakonu viegli sakrata, izvairoties no putu veidošanās. Pēc izšķīdināšanas bezkrāsaino, dzidro līdz opalescējošo šķīdumu ieteicams izlietot nekavējoties. Pirms lietošanas vizuāli jāapskata, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Nelietot, ja ir redzamas svešķermeņu daļiņas. Pēc izšķīdināšanas ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā. Ja sagatavotais šķīdums netiek izlietots šajā laikā, tas jāiznīcina. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs.

Sagatavoto Simulect šķīdumu ievada vai nu intravenozas infūzijas veidā 20–30 minūšu laikā, vai bolus injekcijas veidā. Sagatavotais šķīdums ir izotonisks. Infūzijai sagatavoto šķīdumu atšķaida līdz 25 ml vai lielākam tilpumam ar fizioloģisko vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu. Pirmo devu ievada 2 stundu laikā pirms transplantācijas operācijas un otro devu – 4 dienas pēc transplantācijas. **Otro devu nedrīkst ievadīt, ja rodas smagas hipersensitivitātes reakcijas pret Simulect vai transplantāta zaudējums.**

Tā kā nav datu par Simulect saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām, Simulect nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm/ vielām, un tas vienmēr jāievada caur atsevišķu infūzijas sistēmu.

Apstiprināta saderība ar šādām infūzijas sistēmām:

Infūzijas maiss

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Infūzijas komplekti

- 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

Nelietot, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.