

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simulect 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține basiliximab* 20 mg.

Un ml soluție reconstituită conține basiliximab 4 mg.

* anticorp monoclonal chimeric murin/uman recombinant direcționat împotriva lanțului α al receptorilor pentru interleukina 2 (antigen CD25) sintetizat pe o linie celulară mielomatoasă murină prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Pulbere albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Simulect este indicat pentru profilaxia rejetului acut de organ în transplantul renal alogen *de novo* la pacienții adulți și copii (1-17 ani) (vezi pct. 4.2). Se utilizează concomitent cu tratamentul imunosupresor cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi, la pacienții cu mai puțin de 80% anticorpi reactivi, sau în tratament imunosupresor de întreținere triplu cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină sau mofetil micofenolat.

4.2 Doze și mod de administrare

Simulect trebuie prescris doar de către medici cu experiență în terapia imunosupresoare după transplant de organe. Simulect trebuie administrat numai sub supraveghere medicală calificată.

Simulect trebuie administrat **numai dacă** este absolut sigur că pacientul va primi grefa și i se vor administra concomitent imunosupresoare.

Simulect se utilizează concomitent cu tratamentul imunosupresor cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi. Poate fi utilizat în triplă medicație imunosupresoare cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină sau mofetil micofenolat.

Doze

Adulți

Doza totală standard este de 40 mg, administrată în două prize a 20 mg fiecare.

Prima priză de 20 mg se administrează cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale pentru transplant. A doua priză de 20 mg se administrează la 4 zile după transplant. Nu se administrează a doua priză în cazul unei reacții severe de hipersensibilitate la Simulect sau în caz de complicații post-operatorii cum ar fi respingerea grefei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (1-17 ani)

La pacienții pediatrici care cântăresc mai puțin de 35 kg, doza totală recomandată este de 20 mg, administrată în două prize a câte 10 mg fiecare. La pacienții pediatrici care cântăresc 35 kg sau mai mult, doza recomandată este cea pentru adult, adică o doză totală de 40 mg, administrată în două prize a câte 20 mg fiecare.

Prima priză se administrează cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale pentru transplant. A doua priză se administrează la 4 zile după transplant. Nu se administrează a doua priză în cazul unei reacții severe de hipersensibilitate la Simulect sau în caz de complicații post-operatorii cum ar fi respingerea grefei (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele privind administrarea Simulect la vârstnici sunt limitate; dar nu există dovezi că pacienții vârstnici necesită alt dozaj decât pacienții adulți.

Mod de administrare

Soluția reconstituită de Simulect poate fi administrată ca injecție intravenoasă *in bolus* sau sub formă de perfuzie intravenoasă într-un interval de 20-30 minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții cărora li se administrează Simulect trebuie tratați în spitale echipate și prevăzute cu laboratoare adecvate și resurse medicale auxiliare, care includ medicație pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate severe.

Tratamentele cu imunosupresoare care constau din combinații de medicamente cresc susceptibilitatea la infecții, inclusiv infecții cu germeni oportuniști, infecții letale și septicemie; riscul crește cu intensitatea imunosupresiei globale.

Simulect trebuie administrat **numai dacă** este absolut sigur că pacientul va primi grefa și i se vor administra concomitent imunosupresoare.

Reacții de hipersensibilitate

S-au observat reacții de hipersensibilitate severe acute (la mai puțin de 24 ore) atât în cazul expunerii inițiale la Simulect cât și la re-expunerea corespunzătoare desfășurării tratamentului. Acestea au inclus reacții de tip anafilactoid precum erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, strănut, wheezing, hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee, bronhospasm, edem pulmonar, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie și sindrom de hiperpermeabilitate capilară. În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate severă, tratamentul cu Simulect trebuie permanent întrerupt și nu mai trebuie administrată nici o doză. Trebuie acționat cu precauție la pacienții cărora li s-a administrat anterior Simulect și sunt re-expuși unei terapii ulterioare cu acest medicament. Există dovezi cumulate că un subgrup de pacienți prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate. Aceștia sunt pacienții la care, după administrarea inițială de Simulect, a fost întrerupt prematur tratamentul imunosupresor concomitent datorită, de exemplu, renunțării la procedura de transplant sau respingerii precoce a grefei. La unii dintre acești pacienți, s-au observat reacții acute de hipersensibilitate în momentul re-administrării Simulect, în cazul unui transplant ulterior.

Neoplazii și infecții

Pacienții cu transplant renal cărora li se administrează tratament cu imunosupresoare care implică asocieri cu sau fără basiliximab prezintă risc crescut de apariție a proceselor limfoproliferative (PLP) (ca de exemplu limfomul) și infecțiilor oportuniste (ca de exemplu Citomegalovirus [CMV], virus BK). În cadrul studiilor clinice, incidența infecțiilor oportuniste a fost similară la pacienții care utilizau tratament cu imunosupresoare cu sau fără Simulect. Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii, nu s-au observat diferențe în incidența afecțiunilor maligne și a PLP între tratamentele cu imunosupresoare cu sau fără asociere de basiliximab (vezi pct. 4.8).

Vaccinare

Nu există date disponibile privind efectele vaccinării cu microorganisme vii sau inactivate sau referitoare la transmiterea infecției prin vaccinuri cu microorganisme vii la pacienții cărora li se administrează Simulect. Cu toate acestea, vaccinurile cu microorganisme vii nu sunt recomandate la pacienții cu imunosupresie. Prin urmare, utilizarea vaccinurilor cu microorganisme vii, atenuate, trebuie evitată la pacienții tratați cu Simulect. Vaccinurile inactivate pot fi administrate pacienților cu imunosupresie; totuși, răspunsul la vaccin poate depinde de nivelul de imunosupresie, prin urmare, vaccinarea în timpul tratamentului cu Simulect poate fi mai puțin eficientă.

Utilizarea în transplantul cardiac

Nu au fost demonstrate eficacitatea și siguranța Simulect pentru profilaxia rejetului acut la pacienții cu alogrefă de organ, altul decât rinichiul. În câteva studii clinice limitate la pacienții cu transplant cardiac, au fost raportate reacții adverse cardiace grave, cum sunt stop cardiac (2,2%), flutter atrial (1,9%) și palpitații (1,4 %), mai frecvent la administrarea Simulect decât la administrarea altor medicamente inductoare.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece basiliximab este o imunoglobulină, sunt puțin probabile interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

În plus față de ciclosporină microemulsionată, steroizi, azatioprină și mofetil micofenolat, alte medicamente obișnuite administrate în transplantul de organ au fost utilizate concomitent în timpul studiilor clinice, fără a se observa o creștere a reacțiilor adverse. Aceste medicații concomitente includ: medicația antivirală sistemică, medicația antibacteriană și antimicotică, analgezice, medicația antihipertensivă, ca de exemplu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu și diuretice.

Răspunsurile prin anticorpi antimurini umani (HAMA) au fost raportate într-un studiu clinic cu 172 pacienți tratați cu basiliximab, fără valori predictive pentru tolerabilitatea clinică. Incidența a fost 2/138 la pacienții fără expunere la muromonab-CD3 (OKT3) și 4/34 la pacienții cărora li s-a administrat concomitent muromonab-CD3. Utilizarea basiliximab nu exclude un tratament ulterior cu preparate de anticorpi murini antilimfocitari.

În studiile inițiale de fază III, în timpul primelor 3 luni post transplant, 14% dintre pacienții din grupul basiliximab și 27% dintre pacienții din grupul placebo au prezentat un episod de rejet acut care a fost tratat cu anticorpi (OKT 3 sau globulină antitimocit/globulină antilimfocit [ATG/ALG]), fără creșterea evenimentelor adverse sau infecțiilor în grupul tratat cu basiliximab comparativ cu placebo.

Trei studii clinice au investigat administrarea basiliximab în asociere cu terapia triplă care a inclus azatioprină sau mofetil micofenolat. Clearance-ul total al basiliximab a scăzut în medie cu 22% când s-a adăugat azatioprina tratamentului format din ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi. Clearance-ul total al basiliximab a scăzut în medie cu 51% când s-a adăugat mofetil micofenolat tratamentului format din ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi. Utilizarea basiliximab în terapia triplă care a inclus azatioprină sau mofetil micofenolat nu a crescut evenimentele adverse sau infecțiile în grupul tratat cu basiliximab comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Simulect este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3). Basiliximab are efecte imunosupresoare potențial periculoase cu privire la evoluția sarcinii și asupra sugarului expus la basiliximabul din laptele matern. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 16 săptămâni după tratament.

Nu există date disponibile cu privire la excreția basiliximab în lapte, la animale sau la om. Cu toate acestea, datorită structurii IgG₁ a basiliximab, este probabilă excreția prin lapte. De aceea, alăptarea trebuie evitată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Simulect nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Basiliximab a fost testat în patru studii randomizate, dublu orb, placebo controlate, la pacienți cu transplant renal, ca și agent inductor în asociere cu următoarele tratamente imunosupresoare: ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi în două studii (346 și 380 pacienți), ciclosporină microemulsionată, azatioprină și corticosteroizi într-un studiu (340 pacienți), și ciclosporină microemulsionată, mofetil micofenolat și corticosteroizi în alt studiu (123 pacienți). Datele de siguranță pentru pacienții pediatrici au fost obținute dintr-un studiu farmacocinetic și farmacodinamic deschis la primitorii de transplant renal (41 pacienți).

Incidența evenimentelor adverse: În cele patru studii, menționate anterior, placebo controlate, profilul evenimentelor adverse la 590 pacienți tratați cu doza recomandată de basiliximab a fost comparabil cu cel observat la 595 pacienți tratați cu placebo. Incidența totală a evenimentelor adverse asociate tratamentului la toți pacienții din studii individuale nu a fost semnificativ diferită între grupul tratat cu basiliximab (7,1% - 40%) și grupul tratat cu placebo (7,6% - 39%).

Pacienți adulți

Evenimentele cel mai frecvent raportate (> 20%) în timpul tratamentului dublu sau triplu, la ambele grupuri de tratament (basiliximab comparativ cu placebo) au fost: constipație, infecții ale tractului urinar, durere, greață, edeme periferice, hipertensiune arterială, anemie, cefalee, hiperkaliemie, hipercolesterolemie, complicații post-operatorii ale plăgilor chirurgicale, creștere în greutate, creșterea creatininei plasmatiche, hipofosfatemie, diaree și infecții ale tractului respirator superior.

Copii și adolescenți

Evenimentele cel mai frecvent raportate (> 20%) în timpul tratamentului dublu la ambele populații (greutate < 35 kg comparativ cu ≥ 35 kg) au fost infecții ale tractului urinar, hipertricoză, rinite, febră, hipertensiune arterială, infecții ale tractului respirator superior, infecții virale, sepsis și constipație.

Incidența tumorilor maligne: Incidența totală a afecțiunilor maligne la toți pacienții din studiile individuale a fost similară între grupul tratat cu basiliximab și grupul comparator. În total, limfoamele/boala limfoproliferativă au apărut la 0,1% (1/701) pacienți din grupul basiliximab, comparativ cu 0,3% (2/595) pacienți cărora li s-a administrat placebo, în combinație atât cu tratamentul imunosupresor dublu cât și cu cel triplu. Alte malignități au fost raportate la 1,0% (7/701) pacienți din grupul basiliximab, comparativ cu 1,2% (7/595) pacienți din grupul placebo. Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii, incidența PLP și a cancerului a fost egală pentru basiliximab 7% (21/295) și placebo 7% (21/291) (vezi pct. 4.4).

Incidența episoadelor infecțioase: Incidența totală și profilul infecțiilor virale, bacteriene și fungice pentru pacienții tratați cu basiliximab sau placebo în asociere cu tratamentul imunosupresor dublu și triplu a fost comparabilă între grupuri. Incidența totală a fost de 75,9% în grupul tratat cu basiliximab și 75,6% în grupul tratat cu placebo și incidența infecțiilor grave a fost de 26,1%, respectiv 24,8%. Incidența infecțiilor cu CMV a fost similară pentru ambele grupuri (14,6% comparativ cu 17,3%), care au urmat tratament dublu sau triplu (vezi pct. 4.4).

Incidența și cauzele de deces în timpul tratamentului dublu sau triplu au fost similare pentru grupul basiliximab (2,9%) și grupul placebo (2,6%), cea mai frecventă cauză de deces fiind, în ambele grupuri, infecțiile (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii, incidența și cauzele de deces au fost similare în ambele grupuri de tratament (basiliximab 15%, placebo 11%), principala cauză de deces fiind tulburările cardiace, cum sunt insuficiența cardiacă și infarctul miocardic (basiliximab 5%, placebo 4%).

Lista reacțiilor adverse din raportări de după punerea pe piață

Au fost identificate următoarele reacții adverse pe baza raportărilor spontane după punerea pe piață, organizate pe sisteme, clase și organe. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar, de o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod precis frecvența acestora.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții de hipersensibilitate/de tip anafilactoid precum erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, strănut, wheezing, bronhospasm, dispnee, edem pulmonar, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială, tahicardie, insuficiență respiratorie, sindrom de hiperpermeabilitate capilară (vezi pct. 4.4). Sindrom de eliberarea a citokinelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, basiliximab a fost administrat la om în doze unice până la 60 mg și în doze multiple până la 150 mg pe o perioadă de 24 zile, fără a se observa reacții adverse acute.

A se vedea pct. 5.3 pentru informații referitoare la toxicologia preclinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC02.

Mecanism de acțiune

Basiliximab este un anticorp monoclonal chimeric murin/uman (IgG_{1κ}) care se fixează de lanțul α al receptorilor interleukinei-2 (antigen CD25), exprimat pe suprafața limfocitelor T ca răspuns la agresiunea antigenică. Basiliximab fixează specific, cu mare afinitate (valoare K_D 0,1 nM) antigenul CD25 de pe limfocitele T activate care exprimă receptorul interleukinei-2 (IL-2R) cu afinitate crescută, astfel prevenind legarea interleukinei-2, un semnal critic pentru proliferarea celulelor T în cadrul răspunsului imun celular implicat în rejețul alogrefei. Blocarea completă și puternică a receptorilor interleukinei-2 este menținută atâta timp cât concentrațiile plasmatice de basiliximab depășesc 0,2 μg/ml (de obicei până la 4-6 săptămâni după administrare). Când concentrația scade sub acest nivel, activitatea antigenului CD25 revine la valorile preterapeutice în 1-2 săptămâni. Basiliximab nu provoacă mielosupresie.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea basiliximab pentru profilaxia rejețului acut de organ în transplantul renal *de novo* a fost demonstrată prin studii dublu orb, placebo controlate. Rezultatele din două studii pivot multicentrice, de 12 luni (în total 722 pacienți), care au comparat basiliximab cu placebo au demonstrat că basiliximab, utilizat concomitent cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi, reduce semnificativ incidența episoadelor de rejeț acut pentru 6 (31% comparativ cu 45%, $p < 0,001$) și 12 (33% comparativ cu 48%, $p < 0,001$) luni după transplant. Nu au fost diferențe semnificative între pacienții tratați cu basiliximab și cei tratați cu placebo în ceea ce privește supraviețuirea grefei după 6 și 12 luni (la 12 luni 32 respingeri ale grefei în grupul tratat cu basiliximab (9%) și 37 în grupul placebo (10%)). Incidența episoadelor de rejeț acut a fost substanțial scăzută la pacienții cărora li s-a administrat basiliximab și tratament imunosupresor triplu.

Rezultatele a două studii dublu orb, multicentrice pentru compararea basiliximab cu placebo (în total 463 pacienți), au demonstrat că basiliximab reduce semnificativ incidența episoadelor de rejeț acut în primele 6 luni după transplant, când este utilizat concomitent cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină (21% comparativ cu 35%) sau mofetil micofenolat (15% comparativ cu 27%). Respingerea grefei la 6 luni a fost înregistrată la 6% din pacienții tratați cu basiliximab și la 10% din cei tratați cu placebo. Profilul evenimentelor adverse a fost comparabil între grupurile de tratament.

Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii deschise (în total 586 pacienți), ratele de supraviețuire ale grefei și pacientului combinate nu au fost diferite statistic pentru grupul basiliximab și placebo. Extensiile studiilor au demonstrat, de asemenea, că pacienții cu episoade de rejeț acut în timpul primului an după transplant au suferit mai multe respingeri de grefă și decese în timpul perioadei de supraveghere de cinci ani decât pacienții care nu au prezentat rejeț. Aceste evenimente nu au fost influențate de basiliximab.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța basiliximab au fost evaluate în cadrul a două studii la copii și adolescenți.

Basiliximab a fost utilizat concomitent cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi într-un studiu necontrolat cu 41 primitori pediatrici de transplant renal *de novo*. Rejetul acut a apărut la 14,6% din pacienți, în primele 6 luni post-transplant și la 24,3% în primele 12 luni. Profilul general al evenimentelor adverse a fost concordant cu experiența clinică generală în populația pediatrică cu transplant renal și profilul din studiile controlate de transplant la adult.

Un studiu clinic randomizat, controlat-placebo, dublu orb, multicentric, cu durata de 12 luni, a investigat basiliximab în combinație cu ciclosporină pentru microemulsie, micofenolat mofetil și corticosteroizi la primitori de organe copii și adolescenți cu alogrefe renale. Obiectivul principal al studiului a fost să se demonstreze superioritatea acestei combinații comparativ cu tratamentul cu ciclosporină pentru microemulsie, micofenolat mofetil și corticosteroizi pentru prevenirea rejecțiilor acute. Dintre cei 202 pacienți, 104 au fost repartizați randomizat în grupul de tratament cu basiliximab, iar 98 în grupul placebo. Criteriul final principal de evaluare a eficacității, timpul până la primul episod de rejet acut demonstrat prin biopsie (RADB) sau eșecul tratamentului definit ca pierderea grefei, deces sau riscul previzibil de rejet în primele 6 luni posttransplant, au apărut la 16,7% dintre pacienții tratați cu basiliximab și la 21,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Când rejecțiile de tip *borderline* au fost incluse în criteriul final principal de evaluare a eficacității, frecvențele de apariție au fost de 26,0%, respectiv 23,9%, fără nicio diferență semnificativă statistic între grupul tratat cu basiliximab și grupul placebo (RR: 1,04, ÎI 90% [0,64; 1,68]). Ratele RADB au fost de 9,4% în grupul la care s-a administrat basiliximab și de 17,4% în grupul placebo (RR: 0,50, ÎI 90% [0,25; 0,99]). Când au fost luate în calcul rejecțiile de tip *borderline*, ratele au fost de 20,8%, respectiv 19,6% (RR: 1,01, ÎI 90% [0,59; 1,72]). Profilurile totale de siguranță au fost similare la nivelul ambelor grupuri. Incidențele evenimentelor adverse și caracterul evenimentelor adverse au fost comparabile între cele două grupe de tratament și de așteptat la regimurile de tratament și afecțiunile subiacente.

Imunogenitate

Din 339 pacienți cu transplant renal tratați cu basiliximab și testați pentru anticorpi anti-idiotip, 4 (1,2%) au dezvoltat un răspuns prin anticorpi anti-idiotip. Într-un studiu clinic cu 172 pacienți cărora li s-a administrat basiliximab, incidența răspunsului prin anticorpi antimurini umani (HAMA) la pacienții cu transplant renal tratați cu basiliximab a fost 2/138 la pacienții fără expunere la muromonab-CD3 și 4/34 la cei cărora li s-a administrat concomitent muromonab-CD3. Datele clinice disponibile cu privire la utilizarea muromonab-CD3 la pacienții tratați anterior cu basiliximab sugerează că nu se exclude utilizarea ulterioară a muromonab-CD3 sau a altor anticorpi murini antilinfocitari.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

La pacienți adulți supuși transplantului renal au fost desfășurate studii farmacocinetice cu doză unică și doză multiplă. Dozele cumulative au variat între 20 mg și 60 mg. Concentrația plasmatică maximă obținută după perfuzia intravenoasă a 20 mg pe o perioadă de 30 minute este de $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Există o creștere proporțională a C_{max} și ASC în funcție de doza unică testată, doză unică ce a variat între 20 mg și 60 mg. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost $8,6 \pm 4,1$ l. Gradul de distribuție în diverse compartimente ale organismului nu a fost complet studiat. Studiile *in vitro* folosind țesuturi umane indică faptul că basiliximab se leagă numai de limfocitele și macrofagele/monocitele activate. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost $7,2 \pm 3,2$ zile. Clearance-ul total a fost 41 ± 19 ml/oră.

Nu există variații semnificative clinic ale volumului de distribuție sau ale clearance-ului legate de greutate sau de sex la pacienții adulți. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este influențat de vârstă, sex sau rasă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica basiliximab a fost evaluată la 39 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal *de novo*. La nou-născuți și copii (vârsta 1-11 ani, n=25), la starea de echilibru, volumul de distribuție a fost $4,8 \pm 2,1$ l, timpul de înjumătățire plasmatică a fost $9,5 \pm 4,5$ zile, iar clearance-ul 17 ± 6 ml/oră. Volumul de distribuție și clearance-ul sunt reduse cu aproximativ 50% față de pacienții adulți cu transplant renal. La acest grup de pacienți, acești parametri nu au fost influențați de vârstă (1-11 ani), de greutatea corporală (9-37 kg) sau de suprafața corporală ($0,44-1,20$ m²), astfel încât să devină relevanți clinic. La adolescenți (vârsta 12-16 ani, n=14), la starea de echilibru, volumul de distribuție a fost $7,8 \pm 5,1$ l, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de $9,1 \pm 3,9$ zile, iar clearance-ul de 31 ± 19 ml/oră. Disponibilitatea la adolescenți a fost similară cu cea de la pacienții adulți cu transplant renal. Relația între concentrația plasmatică și saturarea receptorilor a fost evaluată pentru 13 pacienți și a fost similară cu cea caracteristică pacienților adulți cu transplant renal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au observat semne de toxicitate la maimuțele *Rhesus* la care s-au administrat intravenos doze de până la 5 mg basiliximab/kg de două ori pe săptămână timp de 4 săptămâni, urmate de o perioadă de repaus de 8 săptămâni sau 24 mg/kg basiliximab pe săptămână timp de 39 săptămâni, urmate de o perioadă de repaus de 13 săptămâni. În cadrul studiului de 39 săptămâni, concentrația cea mai ridicată a realizat o expunere sistemică (ASC) de aproximativ 1000 de ori mai mare decât cea înregistrată la pacienții care au primit doza terapeutică recomandată concomitent cu terapia imunosupresoare.

Nu s-a observat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate la maimuțele *Cynomolgus* cărora li s-au administrat 5 mg basiliximab/kg de 2 ori pe săptămână în timpul organogenezei.

Nu s-a observat potențial mutagen *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Dihidrogenofosfat de potasiu
Hidrogenofosfat de disodiu anhidru
Clorură de sodiu
Zahăr
Manitol (E421)
Glicină

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere: 3 ani

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau timp de 4 ore la temperatura camerei (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Simulect pulbere

Flacon de sticlă incoloră tip I, prevăzut cu dop de cauciuc butilic, acoperit cu fluoropolimer, de culoare gri, fixat cu bandă de aluminiu cu margini răsfrânte, și capac fără filet „flip-off” din polipropilenă, de culoare albastră, conținând basiliximab 20 mg sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Solvent

Fiolă de sticlă incoloră, sticlă tip I, conținând 5 ml apă pentru preparate injectabile.

De asemenea, Simulect este disponibil sub formă de flacoane cu 10 mg basiliximab.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

Pentru prepararea soluției perfuzabile sau injectabile, se adaugă în condiții de asepsie 5 ml apă pentru preparate injectabile din fiola însoțitoare, în flaconul care conține pulberea de Simulect. Se agită ușor flaconul, până la dizolvarea pulberii, evitând formarea spumei. Se recomandă ca după reconstituire, soluția incoloră, limpede până la opalescent, să fie utilizată imediat. Soluțiile reconstituite trebuie examinate vizual înainte de administrare pentru observarea eventualelor particule. Nu se va utiliza dacă sunt prezente particule străine. S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică după reconstituire, timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau timp de 4 ore la temperatura camerei. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția reconstituită se va arunca după 24 ore, dacă nu a fost folosită.

Soluția reconstituită este izotonă și poate fi administrată injectabil *in bolus* sau diluată până la un volum de 50 ml sau mai mult, cu ser fiziologic sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate perfuzabile.

Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Simulect și alte medicamente destinate administrării intravenoase, Simulect nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente și trebuie să fie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzie separată.

A fost verificată compatibilitatea cu unele seturi de perfuzie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/084/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simulect 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține basiliximab 10 mg.

Un ml soluție reconstituită conține basiliximab 4 mg.

* anticorp monoclonal chimeric murin/uman recombinant direcționat împotriva lanțului α al receptorilor pentru interleukina 2 (antigen CD25) sintetizat pe o linie celulară mielomatoasă murină prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Pulbere albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Simulect este indicat pentru profilaxia rejetului acut de organ în transplantul renal alogen *de novo* la pacienții adulți și copii (1-17 ani) (vezi pct. 4.2). Se utilizează concomitent cu tratamentul imunosupresor cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi, la pacienții cu mai puțin de 80% anticorpi reactivi, sau în tratament imunosupresor de întreținere triplu cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină sau mofetil micofenolat.

4.2 Doze și mod de administrare

Simulect trebuie prescris doar de către medici cu experiență în terapia imunosupresoare după transplant de organe. Simulect trebuie administrat numai sub supraveghere medicală calificată.

Simulect trebuie administrat **numai dacă** este absolut sigur că pacientul va primi grea și i se vor administra concomitent imunosupresoare.

Simulect se utilizează concomitent cu tratamentul imunosupresor cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi. Poate fi utilizat în triplă medicație imunosupresoare cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină sau mofetil micofenolat.

Doze

Copii și adolescenți (1-17 ani)

La pacienții pediatrici care cântăresc mai puțin de 35 kg, doza totală recomandată este de 20 mg, administrată în două prize a câte 10 mg fiecare. La pacienții pediatrici care cântăresc 35 kg sau mai mult, doza recomandată este cea pentru adult, adică o doză totală de 40 mg, administrată în două prize a câte 20 mg fiecare.

Prima priză se administrează cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale pentru transplant. A doua priză se administrează la 4 zile după transplant. Nu se administrează a doua priză în cazul unei reacții severe de hipersensibilitate la Simulect sau în caz de complicații post-operatorii cum ar fi respingerea grefei (vezi pct. 4.4).

Adulți

Doza totală standard este de 40 mg, administrată în două prize a 20 mg fiecare.

Prima priză de 20 mg se administrează cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale pentru transplant. A doua priză de 20 mg se administrează la 4 zile după transplant. Nu se administrează a doua priză în cazul unei reacții severe de hipersensibilitate la Simulect sau în caz de complicații post-operatorii cum ar fi respingerea grefei (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele privind administrarea Simulect la vârstnici sunt limitate; dar nu există dovezi că pacienții vârstnici necesită alt dozaj decât pacienții adulți.

Mod de administrare

Soluția reconstituită de Simulect poate fi administrată ca injecție intravenoasă *in bolus* sau sub formă de perfuzie intravenoasă într-un interval de 20-30 minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții cărora li se administrează Simulect trebuie tratați în spitale echipate și prevăzute cu laboratoare adecvate și resurse medicale auxiliare, care includ medicație pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate severe.

Tratamentele cu imunosupresoare care constau din combinații de medicamente cresc susceptibilitatea la infecții, inclusiv infecții cu germeni oportuniști, infecții letale și septicemie; riscul crește cu intensitatea imunosupresiei globale.

Simulect trebuie administrat **numai dacă** este absolut sigur că pacientul va primi grefa și i se vor administra concomitent imunosupresoare.

Reacții de hipersensibilitate

S-au observat reacții de hipersensibilitate severe acute (la mai puțin de 24 ore) atât în cazul expunerii inițiale la Simulect cât și la re-expunerea corespunzătoare desfășurării tratamentului. Acestea au inclus reacții de tip anafilactoid precum erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, strănut, wheezing, hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee, bronhospasm, edem pulmonar, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie și sindrom de hiperpermeabilitate capilară. În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate severă, tratamentul cu Simulect trebuie permanent întrerupt și nu mai trebuie administrată nici o doză. Trebuie acționat cu precauție la pacienții cărora li s-a administrat anterior Simulect și sunt re-expuși unei terapii ulterioare cu acest medicament. Există dovezi cumulate că un subgrup de pacienți prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate. Aceștia sunt pacienții la care, după administrarea inițială de Simulect, a fost întrerupt prematur tratamentul imunosupresor concomitent datorită, de exemplu, renunțării la procedura de transplant sau respingerii precoce a grefei. La unii dintre acești pacienți, s-au observat reacții acute de hipersensibilitate în momentul re-administrării Simulect, în cazul unui transplant ulterior.

Neoplazii și infecții

Pacienții cu transplant renal cărora li se administrează tratament cu imunosupresoare care implică asocieri cu sau fără basiliximab prezintă risc crescut de apariție a proceselor limfoproliferative (PLP) (ca de exemplu limfomul) și infecțiilor oportuniste (ca de exemplu Citomegalovirus [CMV], virus BK). În cadrul studiilor clinice, incidența infecțiilor oportuniste a fost similară la pacienți care utilizau tratament cu imunosupresoare cu sau fără Simulect. Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii, nu s-au observat diferențe în incidența afecțiunilor maligne și a PLP între tratamentele cu imunosupresoare cu sau fără asociere de basiliximab (vezi pct. 4.8).

Vaccinare

Nu există date disponibile privind efectele vaccinării cu microorganisme vii sau inactivate sau referitoare la transmiterea infecției prin vaccinuri cu microorganisme vii la pacienți cărora li se administrează Simulect. Cu toate acestea, vaccinurile cu microorganisme vii nu sunt recomandate la pacienți cu imunosupresie. Prin urmare, utilizarea vaccinurilor cu microorganisme vii, atenuate, trebuie evitată la pacienții tratați cu Simulect. Vaccinurile inactivate pot fi administrate pacienților cu imunosupresie; totuși, răspunsul la vaccin poate depinde de nivelul de imunosupresie, prin urmare, vaccinarea în timpul tratamentului cu Simulect poate fi mai puțin eficientă.

Utilizarea în transplantul cardiac

Nu au fost demonstrate eficacitatea și siguranța Simulect pentru profilaxia rejetului acut la pacienții cu alogrefă de organ, altul decât rinichiul. În câteva studii clinice limitate la pacienții cu transplant cardiac, au fost raportate reacții adverse cardiace grave, cum sunt stop cardiac (2,2%), flutter atrial (1,9%) și palpitații (1,4 %), mai frecvent la administrarea Simulect decât la administrarea altor medicamente inductoare.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece basiliximab este o imunoglobulină, sunt puțin probabile interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

În plus față de ciclosporină microemulsionată, steroizi, azatioprină și mofetil micofenolat, alte medicamente obișnuite administrate în transplantul de organ au fost utilizate concomitent în timpul studiilor clinice, fără a se observa o creștere a reacțiilor adverse. Aceste medicații concomitente includ: medicația antivirală sistemică, medicația antibacteriană și antimicotică, analgezice, medicația antihipertensivă, ca de exemplu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu și diuretice.

Răspunsurile prin anticorpi antimurini umani (HAMA) au fost raportate într-un studiu clinic cu 172 pacienți tratați cu basiliximab, fără valori predictive pentru tolerabilitatea clinică. Incidența a fost 2/138 la pacienții fără expunere la muromonab-CD3 (OKT3) și 4/34 la pacienții cărora li s-a administrat concomitent muromonab-CD3. Utilizarea basiliximab nu exclude un tratament ulterior cu preparate de anticorpi murini antilimfocitari.

În studiile inițiale de fază III, în timpul primelor 3 luni post transplant, 14% dintre pacienții din grupul basiliximab și 27% dintre pacienții din grupul placebo au prezentat un episod de rejet acut care a fost tratat cu anticorpi (OKT 3 sau globulină antitimocit/globulină antilimfocit [ATG/ALG]), fără creșterea evenimentelor adverse sau infecțiilor în grupul tratat cu basiliximab comparativ cu placebo.

Trei studii clinice au investigat administrarea basiliximab în asociere cu terapia triplă care a inclus azatioprină sau mofetil micofenolat. Clearance-ul total al basiliximab a scăzut în medie cu 22% când s-a adăugat azatioprina tratamentului format din ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi. Clearance-ul total al basiliximab a scăzut în medie cu 51% când s-a adăugat mofetil micofenolat tratamentului format din ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi. Utilizarea basiliximab în terapia triplă care a inclus azatioprină sau mofetil micofenolat nu a crescut evenimentele adverse sau infecțiile în grupul tratat cu basiliximab comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Simulect este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3).. Basiliximab are efecte imunosupresoare potențial periculoase cu privire la evoluția sarcinii și asupra sugarului expus la basiliximabul din laptele matern. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 16 săptămâni după tratament.

Nu există date disponibile cu privire la excreția basiliximab în lapte, la animale sau la om. Cu toate acestea, datorită structurii IgG₁ a basiliximab, este probabilă excreția prin lapte. De aceea, alăptarea trebuie evitată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Simulect nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Basiliximab a fost testat în patru studii randomizate, dublu orb, placebo controlate, la pacienți cu transplant renal, ca și agent inductor în asociere cu următoarele tratamente imunosupresoare: ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi în două studii (346 și 380 pacienți), ciclosporină microemulsionată, azatioprină și corticosteroizi într-un studiu (340 pacienți), și ciclosporină microemulsionată, mofetil micofenolat și corticosteroizi în alt studiu (123 pacienți). Datele de siguranță pentru pacienții pediatrici au fost obținute dintr-un studiu farmacocinetic și farmacodinamic deschis la primitorii de transplant renal (41 pacienți).

Incidența evenimentelor adverse: În cele patru studii, menționate anterior, placebo controlate, profilul evenimentelor adverse la 590 pacienți tratați cu doza recomandată de basiliximab a fost comparabil cu cel observat la 595 pacienți tratați cu placebo. Incidența totală a evenimentelor adverse asociate tratamentului la toți pacienții din studii individuale nu a fost semnificativ diferită între grupul tratat cu basiliximab (7,1% - 40%) și grupul tratat cu placebo (7,6% - 39%).

Pacienți adulți

Evenimentele cel mai frecvent raportate (> 20%) în timpul tratamentului dublu sau triplu, la ambele grupuri de tratament (basiliximab comparativ cu placebo) au fost: constipație, infecții ale tractului urinar, durere, greață, edeme periferice, hipertensiune arterială, anemie, cefalee, hiperkaliemie, hipercolesterolemie, complicații post-operatorii ale plăgilor chirurgicale, creștere în greutate, creșterea creatininei plasmatiche, hipofosfatemie, diaree și infecții ale tractului respirator superior.

Copii și adolescenți

Evenimentele cel mai frecvent raportate (> 20%) în timpul tratamentului dublu la ambele populații (greutate < 35 kg comparativ cu ≥ 35 kg) au fost infecții ale tractului urinar, hipertricoză, rinite, febră, hipertensiune arterială, infecții ale tractului respirator superior, infecții virale, sepsis și constipație.

Incidența tumorilor maligne: Incidența totală a afecțiunilor maligne la toți pacienții din studiile individuale a fost similară între grupul tratat cu basiliximab și grupul comparator. În total, limfoamele/boala limfoproliferativă au apărut la 0,1% (1/701) pacienți din grupul basiliximab, comparativ cu 0,3% (2/595) pacienți cărora li s-a administrat placebo, în combinație atât cu tratamentul imunosupresor dublu cât și cu cel triplu. Alte malignități au fost raportate la 1,0% (7/701) pacienți din grupul basiliximab, comparativ cu 1,2% (7/595) pacienți din grupul placebo. Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii, incidența PLP și a cancerului a fost egală pentru basiliximab 7% (21/295) și placebo 7% (21/291) (vezi pct. 4.4).

Incidența episoadelor infecțioase: Incidența totală și profilul infecțiilor virale, bacteriene și fungice pentru pacienții tratați cu basiliximab sau placebo în asociere cu tratamentul imunosupresor dublu și triplu a fost comparabilă între grupuri. Incidența totală a fost de 75,9% în grupul tratat cu basiliximab și 75,6% în grupul tratat cu placebo și incidența infecțiilor grave a fost de 26,1%, respectiv 24,8%. Incidența infecțiilor cu CMV a fost similară pentru ambele grupuri (14,6% comparativ cu 17,3%), care au urmat tratament dublu sau triplu (vezi pct. 4.4).

Incidența și cauzele de deces în timpul tratamentului dublu sau triplu au fost similare pentru grupul basiliximab (2,9%) și grupul placebo (2,6%), cea mai frecventă cauză de deces fiind, în ambele grupuri, infecțiile (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii, incidența și cauzele de deces au fost similare în ambele grupuri de tratament (basiliximab 15%, placebo 11%), principala cauză de deces fiind tulburările cardiace, cum sunt insuficiența cardiacă și infarctul miocardic (basiliximab 5%, placebo 4%).

Lista reacțiilor adverse din raportări de după punerea pe piață

Au fost identificate următoarele reacții adverse pe baza raportărilor spontane după punerea pe piață, organizate pe sisteme, clase și organe. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar, de o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod precis frecvența acestora.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții de hipersensibilitate/de tip anafilactoid precum erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, strănut, wheezing, bronhospasm, dispnee, edem pulmonar, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială, tahicardie, insuficiență respiratorie, sindrom de hiperpermeabilitate capilară (vezi pct. 4.4). Sindrom de eliberarea a citokinelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, basiliximab a fost administrat la om în doze unice până la 60 mg și în doze multiple până la 150 mg pe o perioadă de 24 zile, fără a se observa reacții adverse acute.

A se vedea pct. 5.3 pentru informații referitoare la toxicologia preclinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC02.

Mecanism de acțiune

Basiliximab este un anticorp monoclonal chimeric murin/uman (IgG_{1κ}) care se fixează de lanțul α al receptorilor interleukinei-2 (antigen CD25), exprimat pe suprafața limfocitelor T ca răspuns la agresiunea antigenică. Basiliximab fixează specific, cu mare afinitate (valoare K_D 0,1 nM) antigenul CD25 de pe limfocitele T activate care exprimă receptorul interleukinei-2 (IL-2R) cu afinitate crescută, astfel prevenind legarea interleukinei-2, un semnal critic pentru proliferarea celulelor T în cadrul răspunsului imun celular implicat în rejețul alogrefei. Blocarea completă și puternică a receptorilor interleukinei-2 este menținută atâta timp cât concentrațiile plasmatice de basiliximab depășesc 0,2 μg/ml (de obicei până la 4-6 săptămâni după administrare). Când concentrația scade sub acest nivel, activitatea antigenului CD25 revine la valorile preterapeutice în 1-2 săptămâni. Basiliximab nu provoacă mielosupresie.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea basiliximab pentru profilaxia rejețului acut de organ în transplantul renal *de novo* a fost demonstrată prin studii dublu orb, placebo controlate. Rezultatele din două studii pivot multicentrice, de 12 luni (în total 722 pacienți), care au comparat basiliximab cu placebo au demonstrat că basiliximab, utilizat concomitent cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi, reduce semnificativ incidența episoadelor de rejeț acut pentru 6 (31% comparativ cu 45%, $p < 0,001$) și 12 (33% comparativ cu 48%, $p < 0,001$) luni după transplant. Nu au fost diferențe semnificative între pacienții tratați cu basiliximab și cei tratați cu placebo în ceea ce privește supraviețuirea grefei după 6 și 12 luni (la 12 luni 32 respingeri ale grefei în grupul tratat cu basiliximab (9%) și 37 în grupul placebo (10%)). Incidența episoadelor de rejeț acut a fost substanțial scăzută la pacienții cărora li s-a administrat basiliximab și tratament imunosupresor triplu.

Rezultatele a două studii dublu orb, multicentrice pentru compararea basiliximab cu placebo (în total 463 pacienți), au demonstrat că basiliximab reduce semnificativ incidența episoadelor de rejeț acut în primele 6 luni după transplant, când este utilizat concomitent cu ciclosporină microemulsionată, corticosteroizi și azatioprină (21% comparativ cu 35%) sau mofetil micofenolat (15% comparativ cu 27%). Respingerea grefei la 6 luni a fost înregistrată la 6% din pacienții tratați cu basiliximab și la 10% din cei tratați cu placebo. Profilul evenimentelor adverse a fost comparabil între grupurile de tratament.

Într-o analiză cumulată a extensiilor de cinci ani a două studii deschise (în total 586 pacienți), ratele de supraviețuire ale grefei și pacientului combinate nu au fost diferite statistic pentru grupul basiliximab și placebo. Extensiile studiilor au demonstrat, de asemenea, că pacienții cu episoade de rejeț acut în timpul primului an după transplant au suferit mai multe respingeri de greafă și decese în timpul perioadei de supraveghere de cinci ani decât pacienții care nu au prezentat rejeț. Aceste evenimente nu au fost influențate de basiliximab.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța basiliximab au fost evaluate în cadrul a două studii la copii și adolescenți.

Basiliximab a fost utilizat concomitent cu ciclosporină microemulsionată și corticosteroizi într-un studiu necontrolat cu 41 primitori pediatrici de transplant renal *de novo*. Rejetul acut a apărut la 14,6% din pacienți, în primele 6 luni post-transplant și la 24,3% în primele 12 luni. Profilul general al evenimentelor adverse a fost concordant cu experiența clinică generală în populația pediatrică cu transplant renal și profilul din studiile controlate de transplant la adult.

Un studiu clinic randomizat, controlat-placebo, dublu orb, multicentric, cu durata de 12 luni, a investigat basiliximab în combinație cu ciclosporină pentru microemulsie, micofenolat mofetil și corticosteroizi la primitori de organe copii și adolescenți cu alogrefe renale. Obiectivul principal al studiului a fost să se demonstreze superioritatea acestei combinații comparativ cu tratamentul cu ciclosporină pentru microemulsie, micofenolat mofetil și corticosteroizi pentru prevenirea rejecțiilor acute. Dintre cei 202 pacienți, 104 au fost repartizați randomizat în grupul de tratament cu basiliximab, iar 98 în grupul placebo. Criteriul final principal de evaluare a eficacității, timpul până la primul episod de rejet acut demonstrat prin biopsie (RADB) sau eșecul tratamentului definit ca pierderea grefei, deces sau riscul previzibil de rejet în primele 6 luni posttransplant, au apărut la 16,7% dintre pacienții tratați cu basiliximab și la 21,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Când rejecțiile de tip *borderline* au fost incluse în criteriul final principal de evaluare a eficacității, frecvențele de apariție au fost de 26,0%, respectiv 23,9%, fără nicio diferență semnificativă statistic între grupul tratat cu basiliximab și grupul placebo (RR: 1,04, ÎI 90% [0,64; 1,68]). Ratele RADB au fost de 9,4% în grupul la care s-a administrat basiliximab și de 17,4% în grupul placebo (RR: 0,50, ÎI 90% [0,25; 0,99]). Când au fost luate în calcul rejecțiile de tip *borderline*, ratele au fost de 20,8%, respectiv 19,6% (RR: 1,01, ÎI 90% [0,59; 1,72]). Profilurile totale de siguranță au fost similare la nivelul ambelor grupuri. Incidențele evenimentelor adverse și caracterul evenimentelor adverse au fost comparabile între cele două grupe de tratament și de așteptat la regimurile de tratament și afecțiunile subiacente.

Imunogenitate

Din 339 pacienți cu transplant renal tratați cu basiliximab și testați pentru anticorpi anti-idiotip, 4 (1,2%) au dezvoltat un răspuns prin anticorpi anti-idiotip. Într-un studiu clinic cu 172 pacienți cărora li s-a administrat basiliximab, incidența răspunsului prin anticorpi antimurini umani (HAMA) la pacienții cu transplant renal tratați cu basiliximab a fost 2/138 la pacienții fără expunere la muromonab-CD3 și 4/34 la cei cărora li s-a administrat concomitent muromonab-CD3. Datele clinice disponibile cu privire la utilizarea muromonab-CD3 la pacienții tratați anterior cu basiliximab sugerează că nu se exclude utilizarea ulterioară a muromonab-CD3 sau a altor anticorpi murini antilinfocitari.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

La pacienți adulți supuși transplantului renal au fost desfășurate studii farmacocinetice cu doză unică și doză multiplă. Dozele cumulative au variat între 20 mg și 60 mg. Concentrația plasmatică maximă obținută după perfuzia intravenoasă a 20 mg pe o perioadă de 30 minute este de $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Există o creștere proporțională a C_{max} și ASC în funcție de doză unică testată, doză unică ce a variat între 20 mg și 60 mg. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost $8,6 \pm 4,1$ l. Gradul de distribuție în diverse compartimente ale organismului nu a fost complet studiat. Studiile *in vitro* folosind țesuturi umane indică faptul că basiliximab se leagă numai de limfocitele și macrofagele/monocitele activate. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost $7,2 \pm 3,2$ zile. Clearance-ul total a fost 41 ± 19 ml/oră.

Nu există variații semnificative clinic ale volumului de distribuție sau ale clearance-ului legate de greutate sau de sex la pacienții adulți. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este influențat de vârstă, sex sau rasă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica basiliximab a fost evaluată la 39 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal *de novo*. La nou-născuți și copii (vârsta 1-11 ani, n=25), la starea de echilibru, volumul de distribuție a fost $4,8 \pm 2,1$ l, timpul de înjumătățire plasmatică a fost $9,5 \pm 4,5$ zile, iar clearance-ul 17 ± 6 ml/oră. Volumul de distribuție și clearance-ul sunt reduse cu aproximativ 50% față de pacienții adulți cu transplant renal. La acest grup de pacienți, acești parametri nu au fost influențați de vârstă (1-11 ani), de greutatea corporală (9-37 kg) sau de suprafața corporală ($0,44-1,20$ m²), astfel încât să devină relevanți clinic. La adolescenți (vârsta 12-16 ani, n=14), la starea de echilibru, volumul de distribuție a fost $7,8 \pm 5,1$ l, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de $9,1 \pm 3,9$ zile, iar clearance-ul de 31 ± 19 ml/oră. Disponibilitatea la adolescenți a fost similară cu cea de la pacienții adulți cu transplant renal. Relația între concentrația plasmatică și saturarea receptorilor a fost evaluată pentru 13 pacienți și a fost similară cu cea caracteristică pacienților adulți cu transplant renal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au observat semne de toxicitate la maimuțele *Rhesus* la care s-au administrat intravenos doze de până la 5 mg basiliximab/kg de două ori pe săptămână timp de 4 săptămâni, urmate de o perioadă de repaus de 8 săptămâni sau 24 mg/kg basiliximab pe săptămână timp de 39 săptămâni, urmate de o perioadă de repaus de 13 săptămâni. În cadrul studiului de 39 săptămâni, concentrația cea mai ridicată a realizat o expunere sistemică (ASC) de aproximativ 1000 de ori mai mare decât cea înregistrată la pacienții care au primit doza terapeutică recomandată concomitent cu terapia imunosupresoare.

Nu s-a observat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate la maimuțele *Cynomolgus* cărora li s-au administrat 5 mg basiliximab/kg de 2 ori pe săptămână în timpul organogenezei.

Nu s-a observat potențial mutagen *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Dihidrogenofosfat de potasiu
Hidrogenofosfat de disodiu anhidru
Clorură de sodiu
Zahăr
Manitol (E421)
Glicină

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere: 3 ani

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau timp de 4 ore la temperatura camerei (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Simulect pulbere

Flacon de sticlă incoloră tip I, prevăzut cu dop de cauciuc butilic, acoperit cu fluoropolimer, de culoare gri, fixat cu bandă de aluminiu cu margini răsfrânte, și capac fără filet „flip-off” din polipropilenă, de culoare albastră, conținând basiliximab 10 mg sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Solvent

Fiolă de sticlă incoloră, sticlă tip I, conținând 5 ml apă pentru preparate injectabile.

De asemenea, Simulect este disponibil sub formă de flacoane cu 20 mg basiliximab.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

Pentru prepararea soluției perfuzabile sau injectabile, se extrag în condiții de asepsie 2,5 ml apă pentru preparate injectabile din fiola de 5 ml însoțitoare și se adaugă în condiții de asepsie acești 2,5 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul care conține pulberea de Simulect. Se agită ușor flaconul, până la dizolvarea pulberii evitând formarea spumei. Se recomandă ca după reconstituire, soluția incoloră, limpede până la opalescent, să fie utilizată imediat. Soluțiile reconstituite trebuie examinate vizual înainte de administrare pentru observarea eventualelor particule. Nu se va utiliza dacă sunt prezente particule străine. S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică după reconstituire, timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau timp de 4 ore la temperatura camerei. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția reconstituită se va arunca după 24 ore, dacă nu a fost folosită.

Soluția reconstituită este izotonă și poate fi administrată injectabil *in bolus* sau diluată până la un volum de 25 ml sau mai mult, cu ser fiziologic sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate perfuzabile.

Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Simulect și alte medicamente destinate administrării intravenoase, Simulect nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente și trebuie să fie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzie separată.

A fost verificată compatibilitatea cu unele seturi de perfuzie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/084/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PLIANTĂ CU 1 FLACON ȘI O FIOLĂ CA UNITATE COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simulect 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
basiliximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține basiliximab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de disodiu anhidru; clorură de sodiu; zahăr; manitol (E421); glicină.
Fiola cu solvent conține 5 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

1 flacon cu 20 mg pulbere
1 fiolă cu 5 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat după reconstituire (stabilă chimic și fizic timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau 4 ore la temperatura camerei).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/084/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Vă rugăm deschideți aici.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Simulect 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
basiliximab
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Simulect
Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se vedea prospectul

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PLIANTĂ CU 1 FLACON ȘI O FIOLĂ CA UNITATE COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simulect 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
basiliximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține basiliximab 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de disodiu anhidru; clorură de sodiu; zahăr; manitol (E421); glicină.
Fiola cu solvent conține 5 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Powder and solvent for solution for injection or infusion

1 flacon cu 10 mg pulbere
1 fiolă cu 5 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat după reconstituire (stabilă chimic și fizic timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau 4 ore la temperatura camerei).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/084/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Vă rugăm deschideți aici.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Simulect 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
basiliximab
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Simulect
Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se vedea prospectul

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Simulect 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

basiliximab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Simulect și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Simulect
3. Cum vi se administrează Simulect
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Simulect
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Simulect și pentru ce se utilizează

Simulect face parte din categoria medicamentelor imunosupresoare. El este administrat în spital adulților, adolescenților și copiilor care vor fi supuși unui transplant renal. Medicamentele imunosupresoare reduc răspunsul corpului la elemente pe care acesta le consideră „străine” – cum sunt de exemplu organele transplantate. Sistemul imunitar din corp consideră că organul transplantat este un corp străin și va încerca să îl respingă. Simulect acționează prin împiedicarea celulelor sistemului imunitar care atacă organele transplantate.

Vi se vor administra numai două doze de Simulect. Acestea vor fi administrate în spital, aproximativ în perioada intervenției chirurgicale pentru transplant. Simulect se administrează pentru prevenirea respingerii noului organ de către corpul dumneavoastră în primele 4-6 săptămâni după operația de transplant, perioada cea mai predispusă pentru respingere. Veți primi și alte medicamente cum sunt ciclosporina și corticosteroizii care să protejeze noul dumneavoastră rinichi în această perioadă și după părăsirea spitalului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Simulect

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur de ceva, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

Nu trebuie să vi se administreze Simulect

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la basiliximab sau la oricare dintre celelalte componente ale Simulect enumerate la pct. 6 sub titlul „Ce conține Simulect”. Anunțați medicul dumneavoastră dacă bănuiți că ați avut în trecut o reacție alergică la oricare dintre aceste componente.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Simulect, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați efectuat anterior un transplant care a eșuat după o scurtă perioadă de timp sau,
- dacă ați fost anterior în sala de operație pentru efectuarea unui transplant, dar, în final, intervenția nu a fost efectuată.

Este posibil ca în această situație să fi utilizat anterior Simulect. Medicul dumneavoastră va verifica acest lucru și va discuta cu dumneavoastră posibilitatea repetării tratamentului cu Simulect.

Dacă aveți nevoie de vaccinare, cereți mai întâi sfatul medicului dumneavoastră.

Simulect împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult)

Simulect poate fi administrat pacienților vârstnici, dar informația disponibilă este limitată. Este posibil ca medicul să discute cu dumneavoastră acest lucru înainte de administrarea Simulect.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Simulect poate fi administrat copiilor și adolescenților. Pentru copii cu greutatea mai mică de 35 kg, doza va fi mai mică decât doza administrată adulților.

Sarcina și alăptarea

Este foarte important să îl informați pe medicul dumneavoastră înainte de efectuarea transplantului dacă sunteți sau credeți că sunteți gravidă. Nu trebuie să vi se administreze Simulect dacă sunteți gravidă. Trebuie să utilizați măsuri adecvate de contracepție pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului și până la 4 luni după ce vi s-a administrat ultima doză de Simulect. Anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă ați rămas gravidă în această perioadă, cu toate că ați utilizat măsuri de contracepție.

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă alăptați. Simulect poate dăuna copilului dumneavoastră. Nu trebuie să alăptați după ce vi s-a administrat Simulect sau până la 4 luni după cea de a doua doză.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există dovezi care să indice faptul că Simulect influențează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Simulect conține sodiu și potasiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

3. Cum vi se administrează Simulect

Vi se va administra Simulect numai în cazul unui transplant de rinichi. Se administrează două doze de Simulect, în spital, fie lent printr-un ac, sub formă de perfuzie intravenoasă lentă, timp de 20-30 minute sau sub formă de injecție intravenoasă utilizând o seringă.

Dacă ați avut o reacție alergică severă la Simulect sau dacă ați prezentat complicații în urma operației de transplant cum ar fi respingerea grefei, nu trebuie să vi se administreze cea de a doua doză de Simulect.

Prima doză se administrează cu puțin timp înainte operației de transplant, iar cea de a doua doză la 4 zile după operație.

Doza obișnuită pentru adulți

Doza uzuală pentru adulți este de 20 mg, la fiecare perfuzie sau injecție.

Doza uzuală pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

- La copiii și adolescenții care cântăresc 35 kg sau mai mult, doza de Simulect administrată la fiecare perfuzie sau injecție este 20 mg.
- La copiii și adolescenții care cântăresc mai puțin de 35 kg, doza de Simulect administrată la fiecare perfuzie sau injecție este 10 mg.

Dacă primiți o doză mai mare de Simulect

O supradoză de Simulect nu ar trebui să producă imediat reacții adverse, dar vă poate reduce activitatea sistemului imunitar pentru mai mult timp. Medicul dumneavoastră va fi atent la apariția oricăror consecințe asupra sistemului imunitar și le va trata dacă este necesar.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați medicul dumneavoastră sau asistenta, cât mai curând posibil, în cazul apariției unor simptome neașteptate în timpul administrării Simulect sau în primele 8 săptămâni după aceea, chiar dacă nu credeți că acestea sunt asociate medicamentului.

La pacienții tratați cu Simulect au fost raportate reacții alergice grave cu debut brusc. Anunțați medicul dumneavoastră sau asistenta imediat dacă observați apariția bruscă de semne de alergie precum erupție cutanată, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, puls crescut, amețală, stare confuzivă ușoară, dificultăți în respirație, strănut, respirație șuierătoare sau dificilă, cantitate sever redusă de urină sau febră și simptome asemănătoare răcelii.

La adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost constipație, greață, diaree, creștere în greutate, durere de cap, durere, umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor, hipertensiune arterială, anemie, modificări ale unor parametri biochimici sanguini (de exemplu: potasiu, colesterol, fosfat, creatinină), complicații ale plăgilor chirurgicale și tipuri diferite de infecții.

La copii, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost constipație, creștere excesivă a părului, hipersecreție nazală sau obstrucție nazală, febră, hipertensiune arterială și diferite tipuri de infecții.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Simulect

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Simulect

- Substanța activă este basiliximab. Fiecare flacon conține basiliximab 20 mg.
- Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de disodiu anhidru; clorură de sodiu; zahăr; manitol (E421); glicină.

Cum arată Simulect și conținutul ambalajului

Simulect se prezintă sub formă de pulbere albă, în flacon din sticlă incoloră care conține basiliximab 20 mg. Acesta este însoțit de o fiolă din sticlă incoloră care conține 5 ml apă pentru preparate injectabile. Acest solvent este utilizat pentru a dizolva pulberea înainte de a vă fi administrată.

Simulect este de asemenea disponibil sub formă de flacoane cu 10 mg basiliximab.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECONSTITUIRE ȘI ADMINISTRARE

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Simulect trebuie administrat numai dacă este absolut sigur că pacientului i se va transplanta grea și i se vor administra concomitent imunosupresoare.

Pentru prepararea soluției perfuzabile sau injectabile, se adaugă 5 ml apă pentru preparate injectabile din fiola însoțitoare, în flaconul care conține pulberea de Simulect utilizând o tehnică aseptică. Se agită ușor flaconul, până la dizolvarea pulberii evitând formarea spumei. Se recomandă ca soluția incoloră, limpede până la opalescentă să fie utilizată imediat după reconstituire. Soluțiile reconstituite trebuie examinate vizual înainte de administrare pentru observarea eventualelor particule. Nu se va utiliza dacă sunt prezente particule străine. S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică, după reconstituire, timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau la temperatura camerei 4 ore. Soluția reconstituită se aruncă dacă nu este folosită în acest timp. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția de Simulect reconstituită se administrează în perfuzie intravenoasă în 20-30 minute sau injectabil *in bolus*. Soluția preparată este izotonă. Pentru perfuzie, soluția reconstituită trebuie diluată până la un volum de 50 ml sau mai mult, cu ser fiziologic sau glucoză 50 mg/ml (5%). Prima doză trebuie administrată cu 2 ore înainte de transplant, iar a doua doză la 4 zile după transplant. **A doua doză nu trebuie administrată dacă apar reacții de hipersensibilitate severe la Simulect sau în caz de respingere a grefei.**

Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Simulect și alte soluții perfuzabile, Simulect nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente/substanțe și trebuie să fie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzie separată.

A fost verificată compatibilitatea cu următoarele seturi de perfuzie:

Pungă cu soluție perfuzabilă

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Seturi de perfuzie

- 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

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Simulect 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

basiliximab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Simulect și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Simulect
3. Cum vi se administrează Simulect
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Simulect
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Simulect și pentru ce se utilizează

Simulect face parte din categoria medicamentelor imunosupresoare. El este administrat în spital adulților, adolescenților și copiilor care vor fi supuși unui transplant renal. Medicamentele imunosupresoare reduc răspunsul corpului la elemente pe care acesta le consideră „străine” – cum sunt de exemplu organele transplantate. Sistemul imunitar din corp consideră că organul transplantat este un corp străin și va încerca să îl respingă. Simulect acționează prin împiedicarea celulelor sistemului imunitar care atacă organele transplantate.

Vi se vor administra numai două doze de Simulect. Acestea vor fi administrate în spital, aproximativ în perioada intervenției chirurgicale pentru transplant. Simulect se administrează pentru prevenirea respingerii noului organ de către corpul dumneavoastră în primele 4-6 săptămâni după operația de transplant, perioada cea mai predispusă pentru respingere. Veți primi și alte medicamente cum sunt ciclosporina și corticosteroidii care să protejeze noul dumneavoastră rinichi în această perioadă și după părăsirea spitalului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Simulect

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur de ceva, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

Nu trebuie să vi se administreze Simulect

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la basiliximab sau la oricare dintre celelalte componente ale Simulect enumerate la pct. 6 sub titlul „Ce conține Simulect”. Anunțați medicul dumneavoastră dacă bănuiți că ați avut în trecut o reacție alergică la oricare dintre aceste componente.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Simulect, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați efectuat anterior un transplant care a eșuat după o scurtă perioadă de timp sau,
- dacă ați fost anterior în sala de operație pentru efectuarea unui transplant, dar, în final, intervenția nu a fost efectuată.

Este posibil ca în această situație să fi utilizat anterior Simulect. Medicul dumneavoastră va verifica acest lucru și va discuta cu dumneavoastră posibilitatea repetării tratamentului cu Simulect.

Dacă aveți nevoie de vaccinare, cereți mai întâi sfatul medicului dumneavoastră.

Simulect împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult)

Simulect poate fi administrat pacienților vârstnici, dar informația disponibilă este limitată. Este posibil ca medicul să discute cu dumneavoastră acest lucru înainte de administrarea Simulect.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Simulect poate fi administrat copiilor și adolescenților. Pentru copii cu greutatea mai mică de 35 kg, doza va fi mai mică decât doza administrată adulților.

Sarcina și alăptarea

Este foarte important să îl informați pe medicul dumneavoastră înainte de efectuarea transplantului dacă sunteți sau credeți că sunteți gravidă. Nu trebuie să vi se administreze Simulect dacă sunteți gravidă. Trebuie să utilizați măsuri adecvate de contracepție pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului și până la 4 luni după ce vi s-a administrat ultima doză de Simulect. Anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă ați rămas gravidă în această perioadă, cu toate că ați utilizat măsuri de contracepție.

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă alăptați. Simulect poate dăuna copilului dumneavoastră. Nu trebuie să alăptați după ce vi s-a administrat Simulect sau până la 4 luni după cea de a doua doză.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există dovezi care să indice faptul că Simulect influențează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Simulect conține sodiu și potasiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

3. Cum vi se administrează Simulect

Vi se va administra Simulect numai în cazul unui transplant de rinichi. Se administrează două doze de Simulect, în spital, fie lent printr-un ac, sub formă de perfuzie intravenoasă lentă, timp de 20-30 minute sau sub formă de injecție intravenoasă utilizând o seringă.

Dacă ați avut o reacție alergică severă la Simulect sau dacă ați prezentat complicații în urma operației de transplant cum ar fi respingerea grefei, nu trebuie să vi se administreze cea de a doua doză de Simulect.

Prima doză se administrează cu puțin timp înaintea operației de transplant, iar cea de a doua doză la 4 zile după operație.

Doza uzuală pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

- La copiii și adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg, doza de Simulect administrată la fiecare perfuzie sau injecție este 10 mg.
- La copiii și adolescenți care cântăresc 35 kg sau mai mult, doza de Simulect administrată la fiecare perfuzie sau injecție este 20 mg.

Doza obișnuită pentru adulți

Doza uzuală pentru adulți este de 20 mg, la fiecare perfuzie sau injecție.

Dacă primiți o doză mai mare de Simulect

O supradoză de Simulect nu ar trebui să producă imediat reacții adverse, dar vă poate reduce activitatea sistemului imunitar pentru mai mult timp. Medicul dumneavoastră va fi atent la apariția oricăror consecințe asupra sistemului imunitar și le va trata dacă este necesar.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați medicul dumneavoastră sau asistenta, cât mai curând posibil, în cazul apariției unor simptome neașteptate în timpul administrării Simulect sau în primele 8 săptămâni după aceea, chiar dacă nu credeți că acestea sunt asociate medicamentului.

La pacienții tratați cu Simulect au fost raportate reacții alergice grave cu debut brusc. Anunțați medicul dumneavoastră sau asistenta imediat dacă observați apariția bruscă de semne de alergii precum erupție cutanată, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, puls crescut, amețală, stare confuzivă ușoară, dificultăți în respirație, strănut, respirație șuierătoare sau dificilă, cantitate sever redusă de urină sau febră și simptome asemănătoare răcelii.

La copii, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost constipație, creștere excesivă a părului, hipersecreție nazală sau obstrucție nazală, febră, hipertensiune arterială și diferite tipuri de infecții.

La adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost constipație, greață, diaree, creștere în greutate, durere de cap, durere, umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor, hipertensiune arterială, anemie, modificări sanguine (de exemplu: potasiu, colesterol, fosfat, creatinină), complicații ale plăgilor chirurgicale și tipuri diferite de infecții.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Simulect

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Simulect

- Substanța activă este basiliximab. Fiecare flacon conține basiliximab 10 mg.
- Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de disodiu anhidru; clorură de sodiu; zahăr; manitol (E421); glicină.

Cum arată Simulect și conținutul ambalajului

Simulect se prezintă sub formă de pulbere albă, în flacon din sticlă incoloră care conține basiliximab 10 mg. Acesta este însoțit de o fiolă din sticlă incoloră care conține 5 ml apă pentru preparate injectabile. 2,5 ml apă pentru preparate injectabile sunt utilizați pentru a dizolva pulberea înainte de a vă fi administrată.

Simulect este de asemenea disponibil sub formă de flacoane cu 20 mg basiliximab.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECONSTITUIRE ȘI ADMINISTRARE

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Simulect 10 mg trebuie administrat numai dacă este absolut sigur că pacientului i se va transplanta grefa și i se vor administra concomitent imunosupresoare.

Pentru prepararea soluției perfuzabile sau injectabile, se extrag în condiții de asepsie 2,5 ml apă pentru preparate injectabile din fiola de 5 ml însoțitoare și se adaugă în condiții de asepsie acești 2,5 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul care conține pulberea de Simulect utilizând o tehnică aseptică. Se agită ușor flaconul, până la dizolvarea pulberii evitând formarea spumei. Se recomandă ca soluția incoloră, limpede până la opalescentă să fie utilizată imediat după reconstituire. Soluțiile reconstituite trebuie examinate vizual înainte de administrare pentru observarea eventualelor particule. Nu se va utiliza dacă sunt prezente particule străine. S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică, după reconstituire, timp de 24 ore la 2°C - 8°C sau la temperatura camerei 4 ore. Soluția reconstituită se aruncă dacă nu este folosită în acest timp. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția de Simulect reconstituită se administrează în perfuzie intravenoasă în 20-30 minute sau injectabil *in bolus*. Soluția preparată este izotonă. Pentru perfuzie, soluția reconstituită trebuie diluată până la un volum de 25 ml sau mai mult, cu ser fiziologic sau glucoză 50 mg/ml (5%). Prima doză trebuie administrată cu 2 ore înainte de transplant, iar a doua doză la 4 zile după transplant. **A doua doză nu trebuie administrată dacă apar reacții de hipersensibilitate severe la Simulect sau în caz de respingere a grefei.**

Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Simulect și alte soluții perfuzabile, Simulect nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente/substanțe și trebuie să fie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzie separată.

A fost verificată compatibilitatea cu următoarele seturi de perfuzie:

Pungă cu soluție perfuzabilă

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Seturi de perfuzie

- 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

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.