

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Simulect 20 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje 20 mg baziliksimaba*.

En mililiter pripravljene raztopine vsebuje 4 mg baziliksimaba.

* rekombinantno glodalsko/človeško himerno monoklonalno protitelo, usmerjeno proti α verigi receptorja za interlevkin-2 (antigen CD25), ki ga s tehnologijo rekombinantne DNA izdelujejo v kulturi mielomskih celic miši.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Simulect je indicirano za profilakso akutne zavrnitve organa pri *de novo* alogeni presaditvi ledvice pri odraslih in pediatričnih bolnikih (1-17 let) (glejte poglavje 4.2). Namenjeno je sočasni uporabi s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi za imunosupresijo pri bolnikih, ki imajo manj kot 80 % PRA (panel reactive antibodies), ali v tretirni vzdrževalni imunosupresivni shemi s ciklosporinom v mikroemulziji, kortikosteroidi in bodisi azatioprinom ali mofetilmikofenolatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Simulect naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi organov. Zdravilo Simulect naj se uporablja pod strokovnim medicinskim nadzorom.

Zdravila Simulect bolnik **ne sme** prejeti, če ni popolnoma gotovo, da bo dobil presadek in sočasno imunosupresijo.

Zdravilo Simulect naj se uporablja za imunosupresijo sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi. Lahko se uporablja v tretirni vzdrževalni imunosupresivni shemi s ciklosporinom v mikroemulziji, kortikosteroidi in bodisi azatioprinom ali mofetilmikofenolatom.

Odmerjanje

Odrasli

Standardni celotni odmerek je 40 mg, ki ga bolnik prejme v dveh odmerkih po 20 mg.

Prvi 20-miligramski odmerek naj dobi največ dve uri pred presaditveno operacijo. Drugi 20-miligramski odmerek je treba bolniku dati 4 dni po presaditvi. V primeru hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Simulect ali pooperativnih zapletov, na primer izgube presadka, bolnik ne sme dobiti drugega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki (1–17 let)

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj od 35 kg, je priporočeni celotni odmerek 20 mg, ki ga prejmejo v dveh odmerkih po 10 mg. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 35 kg ali več, je priporočen odmerek za odrasle, tj. celotni odmerek 40 mg, dan v dveh odmerkih po 20 mg.

Prvi odmerek je bolniku treba dati največ dve uri pred presaditveno operacijo, drugi odmerek pa 4 dni po presaditvi. V primeru hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Simulect ali pooperativnih zapletov, na primer izgube presadka, bolnik ne sme dobiti drugega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Starostniki (≥ 65 let)

Glede zdravljenja starejših z zdravilom Simulect je na voljo malo podatkov, vendar ni dokazov, ki bi narekovali pri starejših bolnikih drugačne odmerke kot pri mlajših odraslih bolnikih.

Način uporabe

Pripravljeno zdravilo Simulect lahko dajemo bodisi kot intravensko injekcijo v bolusu bodisi kot intravensko infuzijo v trajanju 20 do 30 minut.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki, ki dobivajo zdravilo Simulect, se morajo zdraviti v ustanovah, ki imajo ustrezne laboratorijske in podporne medicinske kapacitete s potrebno opremo in osebjem, vključno z zdravili za zdravljenje težkih preobčutljivostnih reakcij.

Imunosupresivne sheme, ki vključujejo kombinacije zdravil, povečujejo dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, s smrtnimi okužbami in sepsa, pri čemer je tveganje večje pri večji imunosupresivni obremenitvi.

Zdravila Simulect bolnik **ne sme** prejeti, če ni popolnoma gotovo, da bo dobil presadek in sočasno imunosupresijo.

Preobčutljivostne reakcije

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (v manj kot 24 urah) so opažali tako pri prvi izpostavljenosti zdravilu Simulect kot pri ponovni izpostavljenosti ob kasnejši ponovitvi zdravljenja. Te so obsegale reakcije anafilaktoidnega tipa, na primer izpuščaji, urtikarijo, pruritus, kihanje, piskanje, hipotenzijo, tahikardijo, dispnejo, bronhospazem, pljučni edem, popuščanje srca, insuficienco dihanja in sindrom zvečane prepustnosti kapilar. Če se pojavi težka preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje s z zdravilom Simulect za stalno opustiti in bolnik ne sme prejeti nobenega odmerka več. Kadar bolnike, ki so prej prejeli zdravilo Simulect, pozneje ponovno izpostavimo zdravljenju s tem zdravilom, je potrebna previdnost. Nabirajo se dokazi, da je pri eni od podskupin bolnikov zvečano tveganje razvoja preobčutljivostnih reakcij. To so bolniki, pri katerih je bila po začetni uporabi zdravila Simulect spremljajoča imunosupresija prezgodaj prekinjena, na primer zaradi odpovedane presaditve ali zgodnje izgube presadka. Pri nekaterih od teh bolnikov so ob ponovni uporabi zdravila Simulect zaradi poznejše presaditve opazili akutne preobčutljivostne reakcije.

Tumorji in okužbe

Pri bolnikih s presajenimi organi, ki prejemajo imunosupresivno shemo zdravljenja s kombinacijo z baziliksimumom ali brez njega, je povečana nevarnost nastanka limfoproliferativnih bolezni (LPD), kot je na primer limfom, in oportunističnih okužb, kot je na primer okužba s citomegalovirusom (CMV) ali z virusom BK. V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost oportunističnih okužb podobna pri bolnikih, ki uporabljali imunosupresivne sheme zdravljenja, ne glede na to, ali je shema vsebovala zdravilo Simulect ali ne. V združeni analizi dveh petletnih podaljšanih raziskav niso našli nobenih razlik v pogostnosti malignih in limfoproliferativnih bolezni med imunosupresivnimi shemami s kombinacijo z baziliksimumom v primerjavi s kombinacijami brez njega (glejte poglavje 4.8).

Cepljenje

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Simulect, ni na voljo nobenih podatkov o učinkovitosti cepljenja z bodisi živimi ali inaktiviranimi cepivi in možnosti prenosa okužbe z živimi cepivi. Kljub temu pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom uporaba živih cepiv ni priporočena. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Simulect, se je torej treba izogibati uporabi živih atenuiranih cepiv. Bolnike z zmanjšanim imunskim odzivom je mogoče cepiti z inaktiviranim cepivom, vendar je odziv na cepljenje lahko odvisen od stopnje imunosupresije, tako da je cepljenje v času zdravljenja z zdravilom Simulect lahko manj učinkovito.

Uporaba pri presaditvi srca

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Simulect za profilakso akutne zavrnitve po alogeni presaditvi čvrstega organa, ki ni ledvica, nista bili dokazani. V nekaj manjših kliničnih študijah presaditve srca so pri prejemnikih o resnih srčnih neželenih dogodkih, kot so zastoj srca (2,2 %), atrijska undulacija (1,9 %) in palpitacije (1,4 %), poročali bolj pogosto pri uporabi zdravila Simulect kot pri uporabi katerega od drugih uvodnih (indukcijskih) zdravil.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je baziliksimumab imunoglobulin, presnovne interakcije z drugimi zdravili niso pričakovane.

Poleg ciklosporina v mikroemulziji, steroidov, azatioprina in mofetilmikofenolata so v kliničnih raziskavah sočasno z zdravilom Simulect dajali druga zdravila, ki se običajno dajejo pri presaditvah organov, ne da bi se obseg neželenih reakcij kakorkoli povečal. Ta sočasno aplicirana zdravila vključujejo sistemska protivirusna, protibakterijska in protiglivična zdravila, analgetike, antihipertenzivna zdravila, na primer zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralce kalcijevih kanalčkov, in diuretike.

V klinični raziskavi na 172 bolnikih, zdravljenih z baziliksimumabom, so poročali o odzivih humanih protiglodalskih protiteles (HAMA), kar pa nima napovedne vrednosti za klinično prenašanje zdravila. Incidenca je bila 2/138 pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni muromonabu-CD3 (OKT3), in 4/34 pri bolnikih, ki so sočasno dobili muromonab-CD3. Dajanje baziliksimumaba ne izključuje poznejšega zdravljenja s pripravki glodalskih protilimfocitnih protiteles.

V originalnih raziskavah faze III v prvih treh mesecih po presaditvi je imelo 14 % bolnikov v skupini z baziliksimumabom in 27 % bolnikov v skupini s placebom akutno zavrnitveno reakcijo, ki so jo zdravili s protitelesi (OKT 3 ali antitimocitnim globulinom/antilimfocitnim globulinom [ATG/ALG]). Pri tem se v skupini, ki je dobila baziliksimumab, v primerjavi s placebom, ni povečal obseg neželenih dogodkov ali okužb.

V treh kliničnih raziskavah so raziskovali uporabo baziliksimumaba v kombinaciji s programom trotirnega režima zdravljenja, ki je obsegal bodisi azatioprin bodisi mofetilmikofenolat. Če so kombinaciji ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidov dodali azatioprin, se je celotni telesni očistek baziliksimumaba zmanjšal za povprečno 22 %. Če so kombinaciji ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidov dodali mofetilmikofenolat, se je celotni telesni očistek baziliksimumaba zmanjšal za povprečno 51 %. Uporaba baziliksimumaba v programu trotirnega zdravljenja skupaj z azatioprinom ali mofetilmikofenolatom ni povečala obsega neželenih dogodkov ali okužb v skupini z baziliksimumabom v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Simulect je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3). Baziliksimumab ima možne nevarne imunosupresivne učinke na potek nosečnosti in na dojenčka, ki je izpostavljen baziliksimumabu v materinem mleku. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 16 tednov po njem.

Na voljo ni nobenih podatkov, pridobljenih na živalih ali pri ljudeh, o izločanju baziliksimumaba v materino mleko. Ker pa je baziliksimumab IgG₁, lahko pričakujemo njegovo izločanje v mleko. Zato se je treba dojenju izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Baziliksimumab je bil kot uvodna učinkovina preizkušen v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskavah pri prejemnikih ledvičnih presadkov in sicer v kombinaciji z naslednjimi imunosupresivnimi shemami: ciklosporin v mikroemulziji in kortikosteroidi v dveh raziskavah (346 in 380 bolnikov), ciklosporin v mikroemulziji, azatioprin in kortikosteroidi v eni raziskavi (340 bolnikov) ter ciklosporin v mikroemulziji, mofetilmikofenolat in kortikosteroidi v drugi raziskavi (123 bolnikov). Podatki o varnosti za pediatrične bolnike so bili pridobljeni iz ene odprte farmakokinetične in farmakodinamske raziskave na prejemnikih ledvičnih presadkov (41 bolnikov).

Incidenca neželenih učinkov: V zgoraj navedenih štirih raziskavah, kontroliranih s placebom, je bil vzorec neželenih učinkov pri 590 bolnikih, zdravljenih s priporočenim odmerkom baziliksimumaba, primerljiv z vzorcem, opaženim pri 595 bolnikih, ki so dobili placebo. Celotna incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem se med vsemi bolniki v posameznih raziskavah ni bistveno razlikovala med skupino, zdravljeno z baziliksimumabom (7,1 % - 40 %), in skupino, ki je dobivala placebo (7,6 % - 39 %).

Odrasli bolniki

Učinki, o katerih so najpogosteje (> 20 %) poročali po dvotirnem ali tretirnem zdravljenju v obeh tretiranih skupinah (baziliksimumab proti placebo), so bili zapeka, okužbe sečil, bolečina, navzea, periferni edemi, hipertenzija, anemija, glavobol, hiperkalemija, hiperholesterolemija, pooperativni zapleti ran, povečanje telesne teže, zvišana vrednost kreatinina v krvi, hipofosfatemija, driska in okužbe zgornjih dihal.

Pediatrična populacija

Dogodki, o katerih so najpogosteje poročali (> 20 %) po dvotirnem zdravljenju v obeh (< 35 kg proti ≥ 35 kg telesne teže) kohortah, so bili okužbe sečil, hipertrihoza, rinitis, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, okužba zgornjih dihal, virusna okužba, sepsa in zapeka.

Incidenca malignih neoplazem: Celotna incidenca malignih bolezni med vsemi bolniki v posameznih raziskavah je bila podobna v skupinah z baziliksimumabom in v skupinah s primerjanimi načini zdravljenja. Limfomi oziroma limfoproliferativne bolezni so se pojavili pri 0,1 % bolnikov (1/701) v skupini z baziliksimumabom in pri 0,3 % bolnikov (2/595), ki so prejeli placebo, tako v kombinaciji z dvotirnim kot s tretirnimi imunosupresivnim zdravljenjem. O drugih malignih boleznih so poročali pri 1,0 % bolnikov (7/701) v skupini z baziliksimumabom v primerjavi z 1,2 % bolnikov (7/595) v skupini s placebo. V združeni analizi dveh petletnih podaljšanih raziskav so ugotovili, da je bila pogostnost limfoproliferativnih bolezni in raka enaka pri baziliksimumabu (7 % - 21/295) in placebo (7 % - 21/291) (glejte poglavje 4.4).

Incidenca okužb: Celotna incidenca in profil virusnih, bakterijskih in glivičnih okužb pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z baziliksimumabom ali s placebo v kombinaciji z dvotirnim ali tretirnimi imunosupresivnim zdravljenjem, je bila primerljiva med obema skupinama. Celotna incidenca okužb je bila 75,9 % v skupini z baziliksimumabom in 75,6 % v skupini s placebo; incidenca hudih okužb je bila 26,1 % v skupini z zdravilom Simulect in 24,8 % v skupini s placebo. Incidenca okužb s citomegalovirusom (CMV) je bila podobna v obeh skupinah (14,6 % v primerjavi s 17,3 %) tako po dvotirnem kot po tretirnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Incidenca smrtnih izidov in vzrokov smrti po dvotirnem ali tretirnem zdravljenju je bila v skupini z baziliksimumabom (2,9 %) in placebo (2,6 %) podobna; najpogostejši vzrok smrti v obeh tretiranih skupinah so bile okužbe (baziliksimumab = 1,3 %, placebo = 1,4 %). V združeni analizi dveh petletnih podaljšanih raziskav so pogostnost in vzroki smrti ostali podobni v obeh tretiranih skupinah (baziliksimumab 15 %, placebo 11 %), primarni vzrok smrti pa so bile bolezni, povezane s srcem, kot sta popuščanje srca in miokardni infarkt (baziliksimumab 5 %, placebo 4 %).

Seznam neželenih učinkov iz postmarketinških spontanih poročil

Na podlagi postmarketinških spontanih poročil so odkrili naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni glede na organski sistem. Ker gre za spontano sporočene neželene učinke iz populacije nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti.

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, kot so izpuščaji, urtikarija, srbenje, kihanje, piskanje, bronhospazem, dispneja, pljučni edem, popuščanje srca, hipotenzija, tahikardija, insuficienca dihanja, sindrom zvečane prepustnosti kapilar (glejte poglavje 4.4). Sindrom sproščanja citokinov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah baziliksimaba so prejele osebe v enkratnem odmerku do 60 mg in v večkratnih odmerkih do 150 mg v 24 dneh brez akutnih neželenih učinkov.

Za podatke o predklinični toksikologiji glejte poglavje 5.3.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC02.

Mehanizem delovanja

Baziliksimumab je glodalsko/človeško himerno monoklonalno protitelo (IgG_{1κ}), usmerjeno proti verigi α receptorja za interlevkin-2 (antigen CD25), ki je izražen na površini limfocitov T kot odgovor na antigenski izziv. Baziliksimumab se specifično veže z veliko afiniteto (vrednost K_D 0,1 nmol) na antigen CD25 na aktiviranih limfocitih T, z izraženim receptorjem za interlevkin-2 (IL-2R) velike afinitete, in tako prepreči vezavo interlevkina 2, ki je odločilen signal za proliferacijo celic T pri celičnem imunskem odzivu, ki je vpleten v zavrnitev presadka. Popolna in dosledna zavora receptorja za interlevkin 2 traja, dokler serumska koncentracija baziliksimumaba presega 0,2 μ g/ml (običajno do 4-6 tednov po uporabi). Ko se koncentracije zmanjšajo pod to vrednost, se izraženost antigena CD25 v 1 do 2 tednih vrne na vrednosti pred zdravljenjem. Baziliksimumab ne povzroči mielosupresije.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost baziliksimumaba pri preprečevanju zavrnitve organa pri *de novo* presajeni ledvici je bila prikazana v dvojno slepih raziskavah, v katerih so kontrolne skupine dobivale placebo. Rezultati dveh ključnih 12-mesečnih multicentričnih raziskav (s skupno 722 bolniki), v katerih je bil baziliksimumab primerjan s placebo, so pokazali, da baziliksimumab, če je uporabljen sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji in s kortikosteroidi, pomembno zmanjša pogostnost akutnih zavrnitvenih reakcij tako v 6 (31 % proti 45 %, $p < 0,001$) kot v 12 (33 % proti 48 %, $p < 0,001$) mesecih po presaditvi. Ni bilo bistvene razlike v preživetju presadka po 6 in po 12 mesecih med skupino bolnikov, ki je dobivala baziliksimumab, in skupino, ki je dobivala placebo (po 12 mesecih je bilo pri baziliksimumabu 32 izgubljenih presadkov (9 %) in pri placebo 37 izgubljenih presadkov (10 %)). Pogostost akutnih zavrnitvenih reakcij je bila bistveno manjša pri bolnikih, ki so dobivali baziliksimumab in imunosupresivno shemo treh zdravil.

Rezultati dveh multicentričnih dvojno slepih raziskav, v katerih je bil baziliksimumab primerjan s placebo (skupno 463 bolnikov), kažejo, da baziliksimumab statistično značilno zmanjša pogostnost akutnih zavrnitvenih reakcij v 6 mesecih po presaditvi, če je uporabljen sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji, kortikosteroidi in bodisi azatioprinom (21 % proti 35 %) ali mofetilmikofenolatom (15 % proti 27 %). Po 6 mesecih je do izgube presadka prišlo pri 6 % bolnikov, ki so prejeli baziliksimumab, in pri 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Profil neželenih dogodkov je med obema skupinama ostal primerljiv.

V združeni analizi dveh petletnih odprtih podaljšanih raziskav (skupaj 586 bolnikov) se kombinirani pogostnosti preživetja presadka in bolnika v skupini z baziliksimumom in skupini s placebom nista statistično razlikovali. Podaljšani raziskavi sta tudi pokazali, da se je pri bolnikih, ki so v prvem letu po presaditvi doživeli akutno zavrnitveno reakcijo, v petletnem obdobju spremljanja pojavilo več izgub presadkov in smrti kot pri bolnikih, ki niso imeli zavrnitve. Na te dogodke baziliksimum ni vplival.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost baziliksimuma so ocenjevali v dveh pediatričnih študijah.

Baziliksimum je bil uporabljen skupaj s ciklosporinom v mikroemulziji in s steroidi v nekontrolirani raziskavi pri 41 pediatričnih *de novo* prejemnikih ledvičnih presadkov. Do akutne zavrnitve je prišlo v 6 mesecih po presaditvi pri 14,6 % bolnikov, v 12 mesecih po presaditvi pa pri 24,3 %. V celoti gledano se je profil neželenih dogodkov ujemal s splošnimi kliničnimi izkušnjami v populaciji pediatričnih prejemnikov ledvičnih presadkov in s profilom v kontroliranih raziskavah presaditev pri odraslih.

V 12-mesečni, randomizirani, s placebom kontrolirani, dvojno slepi, multicentrični študiji so pri pediatričnih prejemnikih alogeničnih ledvičnih presadkov proučevali uporabo baziliksimuma v kombinaciji s ciklosporinom v mikroemulziji, z mofetilmikofenolatom in s steroidi. Primarni cilj študije je bil dokazati prednosti te kombinacije v primerjavi z zdravljenjem s ciklosporinom v mikroemulziji, z mofetilmikofenolatom in s steroidi pri preprečevanju akutne zavrnitve. Izmed 202 bolnikov so bili 104 randomizirani tako, da so prejeli baziliksimum, 98 pa jih je prejelo placebo. Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil čas do prve akutne z biopsijo dokazane zavrnitvene epizode ali do neuspeha zdravljenja, ki je bil opredeljen kot izguba presadka, smrt bolnika ali domnevna zavrnitev presadka v prvih 6 mesecih po presaditvi. Do kateregakoli od navedenih dogodkov je prišlo pri 16,7 % bolnikov, ki so prejeli baziliksimum, in pri 21,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Če so med dogodke za primarni cilj opazovanja šteli tudi mejne zavrnitve, sta ustrezna deleža znašala 26,0 % in 23,9 %, brez statistično značilne razlike med skupinama, ki sta prejeli baziliksimum oziroma placebo (razmerje tveganj: 1,04; 90-odstotni IZ: [0,64; 1,68]). Med bolniki z baziliksimumom je do akutne z biopsijo dokazane zavrnitvene epizode prišlo pri 9,4 %, med tistimi s placebom pa pri 17,4 % (razmerje tveganj: 0,50; 90-odstotni IZ: [0,25; 0,99]). Če so zraven šteli tudi mejne zavrnitve, sta ustrezna deleža znašala 20,8 % in 19,6 % (razmerje tveganj: 1,01; 90-odstotni IZ: [0,59; 1,72]). Splošen varnostni profil je bil približno enak v obeh skupinah. Pogostnost pojavljanja neželenih dogodkov in vzorec neželenih dogodkov sta bila primerljiva med obema obravnavanima skupinama in v skladu s pričakovanji glede na shemo zdravljenja in osnovne bolezni.

Imunogenost

Od 339 bolnikov z ledvičnimi presadki, zdravljenih z baziliksimumom in testiranih na antiidiotipska protitelesa, se je pri 4 bolnikih (1,2 %) razvil odziv antiidiotipskih protiteles. Pri klinični raziskavi na 172 bolnikih, ki so dobivali baziliksimum, je bila incidenca človeškega protiglodalskega protitelesa (HAMA) pri bolnikih z ledvičnimi presadki, zdravljenih z baziliksimumom, 2/138 pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni muromonabu-CD3, in 4/34 pri bolnikih, ki so sočasno dobili muromonab-CD3. Razpoložljivi klinični podatki o uporabi muromonaba-CD3 pri bolnikih, predhodno zdravljenih z baziliksimumom, kažejo, da to ne ovira kasnejše uporabe muromonaba-CD3 ali drugih pripravkov glodalskih protilimfocitnih protiteles.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Pri odraslih bolnikih s presajeno ledvico so bile narejene farmakokinetične raziskave z enim odmerkom in z več odmerki. Kumulativni odmerki so znašali od 20 mg do 60 mg. Največja serumska koncentracija po 30-minutni intravenski infuziji 20 mg je $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Pri odmerkih med 20 mg in 60 mg, tj. v razponu posameznih testnih odmerkov, se C_{max} in AUC povečujeta sorazmerno z odmerkom. Porazdelitveni prostor v stanju ravnovesja je $8,6 \pm 4,1$ l. Obseg in stopnja porazdelitve v različne telesne razdelke nista popolnoma proučena. Raziskave *in vitro* na človeških tkivih so pokazale, da se baziliksimumab veže samo na aktivirane limfocite in makrofage oziroma monocite. Končni razpolovni čas je bil $7,2 \pm 3,2$ dni. Celotni telesni očistek je bil 41 ± 19 ml/h.

Pri odraslih bolnikih ni bil opažen klinično pomemben vpliv telesne teže ali spola na porazdelitveni volumen ali na očistek. Starost, spol ali rasa nimajo vpliva na razpolovni čas odstranjevanja iz telesa.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika baziliksimumaba je bila ocenjena pri 39 pediatričnih bolnikih z *de novo* presaditvijo ledvice. Pri dojenčkih in otrocih (starost 1–11 let, $n = 25$) je bil porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja $4,8 \pm 2,1$ l, razpolovni čas je bil $9,5 \pm 4,5$ dni, očistek pa 17 ± 6 ml/h. Porazdelitveni volumen in očistek sta bila v primerjavi z odraslimi bolniki z ledvičnim presadkom manjša za okrog 50 %. V tej starostni skupini niso na kazalce porazdelitve v klinično pomembnem obsegu vplivali starost (1–11 let), telesna teža (9–37 kg) ali telesna površina ($0,44$ – $1,20$ m²). Pri mladostnikih (starost 12–16 let, $n = 14$) je bil porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja $7,8 \pm 5,1$ l, razpolovni čas je bil $9,1 \pm 3,9$ dni, očistek pa 31 ± 19 ml/h. Porazdelitev pri mladostnikih je bila podobna kot pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvice. Razmerje med serumsko koncentracijo in nasičenostjo receptorjev je bilo ocenjeno pri 13 bolnikih in je bilo podobno kot pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ko so opicam rezus dvakrat tedensko dajali intravenske odmerke bodisi do 5 mg/kg telesne mase baziliksimumaba 4 tedne zapored, čemur je sledilo 8-tedensko obdobje brez zdravlila, bodisi 24 mg/kg telesne mase baziliksimumaba 39 tednov, čemur je sledilo 13-tedensko obdobje brez zdravlila, niso opazili toksičnosti. V 39-tedenski raziskavi je bila pri največjem odmerku njihova sistemska izpostavljenost zdravlilu (AUC) približno 1.000-krat večja kot pri bolnikih, ki so dobili priporočeni klinični odmerek skupaj s sočasnim zdravljenjem z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Nikakršne toksičnosti za mater ali zarodek ter teratogenosti niso opazili pri opicah *cinomolgus* po injekcijah do 5 mg/kg baziliksimumaba, odmerjenih dvakrat tedensko med obdobjem organogeneze.

In vitro ni bil opažen nikakršni mutageni potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prašek

kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev klorid
saharoza
manitol (E421)
glicin

vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek: 3 leta.

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali za 4 ure pri sobni temperaturi (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek Simulect

Viala iz neobarvanega stekla tipa I, siv zamašek iz butilne gume, prevlečen s fluorjevo smolo, pritrjen z zarobljenim aluminijastim trakom, modra zaporka iz polipropilena, ovojnina vsebuje 20 mg baziliksimate v obliki praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Vehikel

Ampula iz neobarvanega stekla tipa I, vsebuje 5 ml vode za injekcije.

Zdravilo Simulect je na voljo tudi v vialah z 10 mg baziliksimate.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine

Za pripravo infuzijske ali injekcijske raztopine aseptično dodajte iz priložene ampule 5 ml vode za injekcije v vialo s praškom Simulect. Steklениčko previdno stresite, da se prašek raztopi, ne da bi se spenil. Priporočljivo je, da se brezbarvna, bistra do opalescenčna raztopina uporabi takoj po pripravi. Pripravljeno zdravilo je potrebno pred uporabo vizualno pregledati glede vsebnosti delcev. Če raztopina vsebuje tujke, je ne uporabite. Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali za 4 ure pri sobni temperaturi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če uporabnik zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren sam.

Če pripravljene raztopine ne porabite v 24 urah, jo zavržite.

Pripravljena raztopina je izotonična in se lahko uporablja kot bolusna injekcija ali razredčena do volumna 50 ml ali več s fiziološko raztopino ali z raztopino glukoze za infuzijo 50 mg/ml (5 %).

Ker ni na voljo nobenih podatkov o združljivosti zdravila Simulect z drugimi zdravili za intravensko uporabo, se zdravila Simulect ne sme mešati z drugimi zdravili in se mora vselej dati po posebnem infuzijskem sistemu.

Preverjena je združljivost z več infuzijskimi seti.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/084/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. oktober 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 9. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Simulect 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje 10 mg baziliksimaba*.

En mililiter pripravljene raztopine vsebuje 4 mg baziliksimaba.

* rekombinantno glodalsko/človeško himerno monoklonalno protitelo, usmerjeno proti α verigi receptorja za interlevkin-2 (antigen CD25), ki ga s tehnologijo rekombinantne DNA izdelujejo v kulturi mielomskih celic miši.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Simulect je indicirano za profilakso akutne zavrnitve organa pri *de novo* alogeni presaditvi ledvice pri odraslih in pediatričnih bolnikih (1-17 let) (glejte poglavje 4.2). Namenjeno je sočasni uporabi s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi za imunosupresijo pri bolnikih, ki imajo manj kot 80 % PRA (panel reactive antibodies), ali v tretirni vzdrževalni imunosupresivni shemi s ciklosporinom v mikroemulziji, kortikosteroidi in bodisi azatioprinom ali mofetilmikofenolatom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Simulect naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi organov. Zdravilo Simulect naj se uporablja pod strokovnim medicinskim nadzorom.

Zdravila Simulect bolnik **ne sme** prejeti, če ni popolnoma gotovo, da bo dobil presadek in sočasno imunosupresijo.

Zdravilo Simulect naj se uporablja za imunosupresijo sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi. Lahko se uporablja v tretirni vzdrževalni imunosupresivni shemi s ciklosporinom v mikroemulziji, kortikosteroidi in bodisi azatioprinom ali mofetilmikofenolatom.

Odmerjanje

Otroci in mladostniki (1–17 let)

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj od 35 kg, je priporočeni celotni odmerek 20 mg, ki ga prejmejo v dveh odmerkih po 10 mg. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 35 kg ali več, je priporočen odmerek za odrasle, tj. celotni odmerek 40 mg, dan v dveh odmerkih po 20 mg.

Prvi odmerek je bolniku treba dati največ dve uri pred presaditveno operacijo, drugi odmerek pa 4 dni po presaditvi. V primeru hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Simulect ali pooperativnih zapletov, na primer izguba presadka bolnik ne sme dobiti drugega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Odrasli

Standardni celotni odmerek je 40 mg, ki ga bolnik prejme v dveh odmerkih po 20 mg.

Prvi 20-miligramski odmerek naj dobi največ dve uri pred presaditveno operacijo. Drugi 20-miligramski odmerek je treba bolniku dati 4 dni po presaditvi. V primeru hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Simulect ali pooperativnih zapletov, na primer izgube presadka, bolnik ne sme dobiti drugega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Starostniki (≥ 65 let)

Glede zdravljenja starejših z zdravilom Simulect je na voljo malo podatkov, vendar ni dokazov, ki bi narekovali pri starejših bolnikih drugačne odmerke kot pri mlajših odraslih bolnikih.

Način uporabe

Pripravljeno zdravilo Simulect lahko dajemo bodisi kot intravensko injekcijo v bolusu bodisi kot intravensko infuzijo v trajanju 20 do 30 minut.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki, ki dobivajo zdravilo Simulect, se morajo zdraviti v ustanovah, ki imajo ustrezne laboratorijske in podporne medicinske kapacitete s potrebno opremo in osebjem, vključno z zdravili za zdravljenje težkih preobčutljivostnih reakcij.

Imunosupresivne sheme, ki vključujejo kombinacije zdravil, povečujejo dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, s smrtnimi okužbami in sepsa, pri čemer je tveganje večje pri večji imunosupresivni obremenitvi.

Zdravila Simulect bolnik **ne sme** prejeti, če ni popolnoma gotovo, da bo dobil presadek in sočasno imunosupresijo.

Preobčutljivostne reakcije

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (v manj kot 24 urah) so opažali tako pri prvi izpostavljenosti zdravilu Simulect kot pri ponovni izpostavljenosti ob kasnejši ponovitvi zdravljenja. Te so obsegale reakcije anafilaktoidnega tipa, na primer izpuščaji, urtikarijo, pruritus, kihanje, piskanje, hipotenzijo, tahikardijo, dispnejo, bronhospazem, pljučni edem, popuščanje srca, insuficienco dihanja in sindrom zvečane prepustnosti kapilar. Če se pojavi težka preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Simulect za stalno opustiti in bolnik ne sme prejeti nobenega odmerka več. Kadar bolnike, ki so prej prejeli zdravilo Simulect, pozneje ponovno izpostavimo zdravljenju s tem zdravilom, je potrebna previdnost. Nabirajo se dokazi, da je pri eni od podskupin bolnikov zvečano tveganje razvoja preobčutljivostnih reakcij. To so bolniki, pri katerih je bila po začetni uporabi zdravila Simulect spremljajoča imunosupresija prezgodaj prekinjena, na primer zaradi odpovedane presaditve ali zgodnje izgube presadka. Pri nekaterih od teh bolnikov so ob ponovni uporabi zdravila Simulect zaradi poznejše presaditve opazili akutne preobčutljivostne reakcije.

Tumorji in okužbe

Pri bolnikih s presajenimi organi, ki prejemajo imunosupresivno shemo zdravljenja s kombinacijo z baziliksimumabom ali brez njega, je povečana nevarnost nastanka limfoproliferativnih bolezni (LPD), kot je na primer limfom, in oportunističnih okužb, kot je na primer okužba s citomegalovirusom (CMV) ali z virusom BK. V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost oportunističnih okužb podobna pri bolnikih, ki uporabljali imunosupresivne sheme zdravljenja, ne glede na to, ali je shema vsebovala zdravilo Simulect ali ne. V združeni analizi dveh petletnih podaljšanih raziskav niso našli nobenih razlik v pogostnosti malignih in limfoproliferativnih bolezni med imunosupresivnimi shemami s kombinacijo z baziliksimumabom v primerjavi s kombinacijami brez njega (glejte poglavje 4.8).

Cepljenje

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Simulect, ni na voljo nobenih podatkov o učinkovitosti cepljenja z bodisi živimi ali inaktiviranimi cepivi in možnosti prenosa okužbe z živimi cepivi. Kljub temu pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom uporaba živih cepiv ni priporočena. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Simulect, se je torej treba izogibati uporabi živih atenuiranih cepiv. Bolnike z zmanjšanim imunskim odzivom je mogoče cepiti z inaktiviranim cepivom, vendar je odziv na cepljenje lahko odvisen od stopnje imunosupresije, tako da je cepljenje v času zdravljenja z zdravilom Simulect lahko manj učinkovito.

Uporaba pri presaditvi srca

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Simulect za profilakso akutne zavrnitve po alogeni presaditvi čvrstega organa, ki ni ledvica, nista bili dokazani. V nekaj manjših kliničnih študijah presaditve srca so pri prejemnikih o resnih srčnih neželenih dogodkih, kot so zastoj srca (2,2 %), atrijska undulacija (1,9 %) in palpitacije (1,4 %), poročali bolj pogosto pri uporabi zdravila Simulect kot pri uporabi katerega od drugih uvodnih (indukcijskih) zdravil.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je baziliksimumab imunoglobulin, presnovne interakcije z drugimi zdravili niso pričakovane.

Poleg ciklosporina v mikroemulziji, steroidov, azatioprina in mofetilmikofenolata so v kliničnih raziskavah sočasno z zdravilom Simulect dajali druga zdravila, ki se običajno dajejo pri presaditvah organov, ne da bi se obseg neželenih reakcij kakorkoli povečal. Ta sočasno aplicirana zdravila vključujejo sistemska protivirusna, protibakterijska in protiglivična zdravila, analgetike, antihipertenzivna zdravila, na primer zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralce kalcijevih kanalčkov, in diuretike.

V klinični raziskavi na 172 bolnikih, zdravljenih z baziliksimumabom, so poročali o odzivih humanih protiglodalskih protiteles (HAMA), kar pa nima napovedne vrednosti za klinično prenašanje zdravila. Incidenca je bila 2/138 pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni muromonabu-CD3 (OKT3), in 4/34 pri bolnikih, ki so sočasno dobili muromonab-CD3. Dajanje baziliksimumaba ne izključuje poznejšega zdravljenja s pripravki glodalskih protilimfocitnih protiteles.

V originalnih raziskavah faze III v prvih treh mesecih po presaditvi je imelo 14 % bolnikov v skupini z baziliksimumabom in 27 % bolnikov v skupini s placebom akutno zavrnitveno reakcijo, ki so jo zdravili s protitelesi (OKT 3 ali antitimocitnim globulinom/antilimfocitnim globulinom [ATG/ALG]). Pri tem se v skupini, ki je dobila baziliksimumab, v primerjavi s placebom, ni povečal obseg neželenih dogodkov ali okužb.

V treh kliničnih raziskavah so raziskovali uporabo baziliksimumaba v kombinaciji s programom trotirnega režima zdravljenja, ki je obsegal bodisi azatioprin bodisi mofetilmikofenolat. Če so kombinaciji ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidov dodali azatioprin, se je celotni telesni očistek baziliksimumaba zmanjšal za povprečno 22 %. Če so kombinaciji ciklosporina v mikroemulziji in kortikosteroidov dodali mofetilmikofenolat, se je celotni telesni očistek baziliksimumaba zmanjšal za povprečno 51 %. Uporaba baziliksimumaba v programu trotirnega zdravljenja skupaj z azatioprinom ali mofetilmikofenolatom ni povečala obsega neželenih dogodkov ali okužb v skupini z baziliksimumabom v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Simulect je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3). Baziliksimumab ima možne nevarne imunosupresivne učinke na potek nosečnosti in na dojenčka, ki je izpostavljen baziliksimumabu v materinem mleku. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 16 tednov po njem.

Na voljo ni nobenih podatkov, pridobljenih na živalih ali pri ljudeh, o izločanju baziliksimumaba v materino mleko. Ker pa je baziliksimumab IgG₁, lahko pričakujemo njegovo izločanje v mleko. Zato se je treba dojenju izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Baziliksimumab je bil kot uvodna učinkovina preizkušen v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskavah pri prejemnikih ledvičnih presadkov in sicer v kombinaciji z naslednjimi imunosupresivnimi shemami: ciklosporin v mikroemulziji in kortikosteroidi v dveh raziskavah (346 in 380 bolnikov), ciklosporin v mikroemulziji, azatioprin in kortikosteroidi v eni raziskavi (340 bolnikov) ter ciklosporin v mikroemulziji, mofetilmikofenolat in kortikosteroidi v drugi raziskavi (123 bolnikov). Podatki o varnosti za pediatrične bolnike so bili pridobljeni iz ene odprte farmakokinetične in farmakodinamske raziskave na prejemnikih ledvičnih presadkov (41 bolnikov).

Incidenca neželenih učinkov: V zgoraj navedenih štirih raziskavah, kontroliranih s placebom, je bil vzorec neželenih učinkov pri 590 bolnikih, zdravljenih s priporočenim odmerkom baziliksimumaba, primerljiv z vzorcem, opaženim pri 595 bolnikih, ki so dobili placebo. Celotna incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem se med vsemi bolniki v posameznih raziskavah ni bistveno razlikovala med skupino, zdravljeno z baziliksimumabom (7,1 % - 40 %), in skupino, ki je dobivala placebo (7,6 % - 39 %).

Odrasli bolniki

Učinki, o katerih so najpogosteje (> 20 %) poročali po dvotirnem ali tretirnem zdravljenju v obeh tretiranih skupinah (baziliksimumab proti placebo), so bili zapeka, okužbe sečil, bolečina, navzea, periferni edemi, hipertenzija, anemija, glavobol, hiperkalemija, hiperholesterolemija, pooperativni zapleti ran, povečanje telesne teže, zvišana vrednost kreatinina v krvi, hipofosfatemija, driska in okužbe zgornjih dihal.

Pediatrična populacija

Dogodki, o katerih so najpogosteje poročali (> 20 %) po dvotirnem zdravljenju v obeh (< 35 kg proti \geq 35 kg telesne teže) kohortah, so bili okužbe sečil, hipertrihoza, rinitis, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, okužba zgornjih dihal, virusna okužba, sepsa in zapeka.

Incidenca malignih neoplazem: Celotna incidenca malignih bolezni med vsemi bolniki v posameznih raziskavah je bila podobna v skupinah z baziliksimumabom in v skupinah s primerjanimi načini zdravljenja. Limfomi oziroma limfoproliferativne bolezni so se pojavili pri 0,1 % bolnikov (1/701) v skupini z baziliksimumabom in pri 0,3 % bolnikov (2/595), ki so prejeli placebo, tako v kombinaciji z dvotirnim kot s tretirnim imunosupresivnim zdravljenjem. O drugih malignih boleznih so poročali pri 1,0 % bolnikov (7/701) v skupini z baziliksimumabom v primerjavi z 1,2 % bolnikov (7/595) v skupini s placebo. V združeni analizi dveh petletnih podaljšanih raziskav so ugotovili, da je bila pogostnost limfoproliferativnih bolezni in raka enaka pri baziliksimumabu (7 % - 21/295) in placebo (7 % - 21/291) (glejte poglavje 4.4).

Incidenca okužb: Celotna incidenca in profil virusnih, bakterijskih in glivičnih okužb pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z baziliksimumabom ali s placebo v kombinaciji z dvotirnim ali tretirnim imunosupresivnim zdravljenjem, je bila primerljiva med obema skupinama. Celotna incidenca okužb je bila 75,9 % v skupini z baziliksimumabom in 75,6 % v skupini s placebo; incidenca hudih okužb je bila 26,1 % v skupini z zdravilom Simulect in 24,8 % v skupini s placebo. Incidenca okužb s citomegalovirusom (CMV) je bila podobna v obeh skupinah (14,6 % v primerjavi s 17,3 %) tako po dvotirnem kot po tretirnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Incidenca smrtnih izidov in vzrokov smrti po dvotirnem ali tretirnem zdravljenju je bila v skupini z baziliksimumabom (2,9 %) in placebo (2,6 %) podobna; najpogostejši vzrok smrti v obeh tretiranih skupinah so bile okužbe (baziliksimumab = 1,3 %, placebo = 1,4 %). V združeni analizi dveh petletnih podaljšanih raziskav so pogostnost in vzroki smrti ostali podobni v obeh tretiranih skupinah (baziliksimumab 15 %, placebo 11 %), primarni vzrok smrti pa so bile bolezni, povezane s srcem, kot sta popuščanje srca in miokardni infarkt (baziliksimumab 5 %, placebo 4 %).

Seznam neželenih učinkov iz postmarketinških spontanih poročil

Na podlagi postmarketinških spontanih poročil so odkrili naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni glede na organski sistem. Ker gre za spontano sporočene neželene učinke iz populacije nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti.

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, kot so izpuščaji, urtikarija, srbenje, kihanje, piskanje, bronhospazem, dispneja, pljučni edem, popuščanje srca, hipotenzija, tahikardija, insuficienca dihanja, sindrom zvečane prepustnosti kapilar (glejte poglavje 4.4). Sindrom sproščanja citokinov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih raziskavah baziliksimaba so prejele osebe v enkratnem odmerku do 60 mg in v večkratnih odmerkih do 150 mg v 24 dneh brez akutnih neželenih učinkov.

Za podatke o predklinični toksikologiji glejte poglavje 5.3.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Mehanizem delovanja

Baziliksimumab je glodalsko/človeško himerno monoklonalno protitelo (IgG_{1κ}), usmerjeno proti verigi α receptorja za interlevkin-2 (antigen CD25), ki je izražen na površini limfocitov T kot odgovor na antigenski izziv. Baziliksimumab se specifično veže z veliko afiniteto (vrednost K_D 0,1 nmol) na antigen CD25 na aktiviranih limfocitih T, z izraženim receptorjem za interlevkin-2 (IL-2R) velike afinitete, in tako prepreči vezavo interlevkina 2, ki je odločilen signal za proliferacijo celic T pri celičnem imunskem odzivu, ki je vpleten v zavrnitev presadka. Popolna in dosledna zavora receptorja za interlevkin 2 traja, dokler serumska koncentracija baziliksimumaba presega 0,2 µg/ml (običajno do 4-6 tednov po uporabi). Ko se koncentracije zmanjšajo pod to vrednost, se izraženost antigena CD25 v 1 do 2 tednih vrne na vrednosti pred zdravljenjem. Baziliksimumab ne povzroči mielosupresije.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost baziliksimumaba pri preprečevanju zavrnitve organa pri *de novo* presajeni ledvici je bila prikazana v dvojno slepih raziskavah, v katerih so kontrolne skupine dobivale placebo. Rezultati dveh ključnih 12-mesečnih multicentričnih raziskav (s skupno 722 bolniki), v katerih je bil baziliksimumab primerjan s placebom, so pokazali, da baziliksimumab, če je uporabljen sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji in s kortikosteroidi, pomembno zmanjša pogostnost akutnih zavrnitvenih reakcij tako v 6 (31 % proti 45 %, $p < 0,001$) kot v 12 (33 % proti 48 %, $p < 0,001$) mesecih po presaditvi. Ni bilo bistvene razlike v preživetju presadka po 6 in po 12 mesecih med skupino bolnikov, ki je dobivala baziliksimumab, in skupino, ki je dobivala placebo (po 12 mesecih je bilo pri baziliksimumabu 32 izgubljenih presadkov (9 %) in pri placebu 37 izgubljenih presadkov (10 %)). Pogostost akutnih zavrnitvenih reakcij je bila bistveno manjša pri bolnikih, ki so dobivali baziliksimumab in imunosupresivno shemo treh zdravil.

Rezultati dveh multicentričnih dvojno slepih raziskav, v katerih je bil baziliksimumab primerjan s placebom (skupno 463 bolnikov), kažejo, da baziliksimumab statistično značilno zmanjša pogostnost akutnih zavrnitvenih reakcij v 6 mesecih po presaditvi, če je uporabljen sočasno s ciklosporinom v mikroemulziji, kortikosteroidi in bodisi azatioprinom (21 % proti 35 %) ali mofetilmikofenolatom (15 % proti 27 %). Po 6 mesecih je do izgube presadka prišlo pri 6 % bolnikov, ki so prejeli baziliksimumab, in pri 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Profil neželenih dogodkov je med obema skupinama ostal primerljiv.

V združeni analizi dveh petletnih odprtih podaljšanih raziskav (skupaj 586 bolnikov) se kombinirani pogostnosti preživetja presadka in bolnika v skupini z baziliksimumom in skupini s placebom nista statistično razlikovali. Podaljšani raziskavi sta tudi pokazali, da se je pri bolnikih, ki so v prvem letu po presaditvi doživeli akutno zavrnitveno reakcijo, v petletnem obdobju spremljanja pojavilo več izgub presadkov in smrti kot pri bolnikih, ki niso imeli zavrnitve. Na te dogodke baziliksimum ni vplival.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost baziliksimuma so ocenjevali v dveh pediatričnih študijah.

Baziliksimum je bil uporabljen skupaj s ciklosporinom v mikroemulziji in s steroidi v nekontrolirani raziskavi pri 41 pediatričnih *de novo* prejemnikih ledvičnih presadkov. Do akutne zavrnitve je prišlo v 6 mesecih po presaditvi pri 14,6 % bolnikov, v 12 mesecih po presaditvi pa pri 24,3 %. V celoti gledano se je profil neželenih dogodkov ujemal s splošnimi kliničnimi izkušnjami v populaciji pediatričnih prejemnikov ledvičnih presadkov in s profilom v kontroliranih raziskavah presaditev pri odraslih.

V 12-mesečni, randomizirani, s placebom kontrolirani, dvojno slepi, multicentrični študiji so pri pediatričnih prejemnikih alogeničnih ledvičnih presadkov proučevali uporabo baziliksimuma v kombinaciji s ciklosporinom v mikroemulziji, z mofetilmikofenolatom in s steroidi. Primarni cilj študije je bil dokazati prednosti te kombinacije v primerjavi z zdravljenjem s ciklosporinom v mikroemulziji, z mofetilmikofenolatom in s steroidi pri preprečevanju akutne zavrnitve. Izmed 202 bolnikov so bili 104 randomizirani tako, da so prejeli baziliksimum, 98 pa jih je prejelo placebo. Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil čas do prve akutne z biopsijo dokazane zavrnitvene epizode ali do neuspeha zdravljenja, ki je bil opredeljen kot izguba presadka, smrt bolnika ali domnevna zavrnitev presadka v prvih 6 mesecih po presaditvi. Do kateregakoli od navedenih dogodkov je prišlo pri 16,7 % bolnikov, ki so prejeli baziliksimum, in pri 21,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Če so med dogodke za primarni cilj opazovanja šteli tudi mejne zavrnitve, sta ustrezna deleža znašala 26,0 % in 23,9 %, brez statistično značilne razlike med skupinama, ki sta prejeli baziliksimum oziroma placebo (razmerje tveganj: 1,04; 90-odstotni IZ: [0,64; 1,68]). Med bolniki z baziliksimumom je do akutne z biopsijo dokazane zavrnitvene epizode prišlo pri 9,4 %, med tistimi s placebom pa pri 17,4 % (razmerje tveganj: 0,50; 90-odstotni IZ: [0,25; 0,99]). Če so zraven šteli tudi mejne zavrnitve, sta ustrezna deleža znašala 20,8 % in 19,6 % (razmerje tveganj: 1,01; 90-odstotni IZ: [0,59; 1,72]). Splošen varnostni profil je bil približno enak v obeh skupinah. Pogostnost pojavljanja neželenih dogodkov in vzorec neželenih dogodkov sta bila primerljiva med obema obravnavanima skupinama in v skladu s pričakovanji glede na shemo zdravljenja in osnovne bolezni.

Imunogenost

Od 339 bolnikov z ledvičnimi presadki, zdravljenih z baziliksimumom in testiranih na antiidiotipska protitelesa, se je pri 4 bolnikih (1,2 %) razvil odziv antiidiotipskih protiteles. Pri klinični raziskavi na 172 bolnikih, ki so dobivali baziliksimum, je bila incidenca človeškega protiglodalskega protitelesa (HAMA) pri bolnikih z ledvičnimi presadki, zdravljenih z baziliksimumom, 2/138 pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni muromonabu-CD3, in 4/34 pri bolnikih, ki so sočasno dobili muromonab-CD3. Razpoložljivi klinični podatki o uporabi muromonaba-CD3 pri bolnikih, predhodno zdravljenih z baziliksimumom, kažejo, da to ne ovira kasnejše uporabe muromonaba-CD3 ali drugih pripravkov glodalskih protilimfocitnih protiteles.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Pri odraslih bolnikih s presajeno ledvico so bile narejene farmakokinetične raziskave z enim odmerkom in z več odmerki. Kumulativni odmerki so znašali od 20 mg do 60 mg. Največja serumska koncentracija po 30-minutni intravenski infuziji 20 mg je $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Pri odmerkih med 20 mg in 60 mg, tj. v razponu posameznih testnih odmerkov, se C_{max} in AUC povečujeta sorazmerno z odmerkom. Porazdelitveni prostor v stanju ravnovesja je $8,6 \pm 4,1$ l. Obseg in stopnja porazdelitve v različne telesne razdelke nista popolnoma proučena. Raziskave *in vitro* na človeških tkivih so pokazale, da se baziliksimumab veže samo na aktivirane limfocite in makrofage oziroma monocite. Končni razpolovni čas je bil $7,2 \pm 3,2$ dni. Celotni telesni očistek je bil 41 ± 19 ml/h.

Pri odraslih bolnikih ni bil opažen klinično pomemben vpliv telesne teže ali spola na porazdelitveni volumen ali na očistek. Starost, spol ali rasa nimajo vpliva na razpolovni čas odstranjevanja iz telesa.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika baziliksimumaba je bila ocenjena pri 39 pediatričnih bolnikih z *de novo* presaditvijo ledvice. Pri dojenčkih in otrocih (starost 1–11 let, $n = 25$) je bil porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja $4,8 \pm 2,1$ l, razpolovni čas je bil $9,5 \pm 4,5$ dni, očistek pa 17 ± 6 ml/h. Porazdelitveni volumen in očistek sta bila v primerjavi z odraslimi bolniki z ledvičnim presadkom manjša za okrog 50 %. V tej starostni skupini niso na kazalce porazdelitve v klinično pomembnem obsegu vplivali starost (1–11 let), telesna teža (9–37 kg) ali telesna površina ($0,44$ – $1,20$ m²). Pri mladostnikih (starost 12–16 let, $n = 14$) je bil porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja $7,8 \pm 5,1$ l, razpolovni čas je bil $9,1 \pm 3,9$ dni, očistek pa 31 ± 19 ml/h. Porazdelitev pri mladostnikih je bila podobna kot pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvice. Razmerje med serumsko koncentracijo in nasičenostjo receptorjev je bilo ocenjeno pri 13 bolnikih in je bilo podobno kot pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ko so opicam rezus dvakrat tedensko dajali intravenske odmerke bodisi do 5 mg/kg telesne mase baziliksimumaba 4 tedne zapored čemur je sledilo 8-tedensko obdobje brez zdravlila, bodisi 24 mg/kg telesne mase baziliksimumaba 39 tednov, čemur je sledilo 13-tedensko obdobje brez zdravlila, niso opazili toksičnosti. V 39-tedenski raziskavi je bila pri največjem odmerku njihova sistemska izpostavljenost zdravlilu (AUC) približno 1.000-krat večja kot pri bolnikih, ki so dobili priporočeni klinični odmerek skupaj s sočasnim zdravljenjem z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Nikakršne toksičnosti za mater ali zarodek ter teratogenosti niso opazili pri opicah *cinomolgus* po injekcijah do 5 mg/kg baziliksimumaba, odmerjenih dvakrat tedensko med obdobjem organogeneze.

In vitro ni bil opažen nikakršni mutageni potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prašek

kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev klorid
saharoza
manitol (E421)
glicin

vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek: 3 leta.

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali za 4 ure pri sobni temperaturi (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek Simulect

Viala iz neobarvanega stekla tipa I, siv zamašek iz butilne gume, prevlečen s fluorjevo smolo, pritrjen z zarobljenim aluminijastim trakom, modra zaporka iz polipropilena, ovojnina vsebuje 10 mg baziliksimate v obliki praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Vehikel

Ampula iz neobarvanega stekla tipa I, vsebuje 5 ml vode za injekcije.

Zdravilo Simulect je na voljo tudi v vialah z 20 mg baziliksimate.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine

Za pripravo infuzijske ali injekcijske raztopine aseptično odvzamite 2,5 ml vode za injekcije iz priložene 5-mililitrske ampule in ta 2,5 ml vode za injekcije aseptično dodajte v vialo s praškom Simulect. Stekleničko previdno stresite, da se prašek raztopi, ne da bi se spenil. Priporočljivo je, da se brezbarvna, bistra do opalescenčna raztopina uporabi takoj po pripravi.

Pripravljeno zdravilo je potrebno pred uporabo vizualno pregledati glede vsebnosti delcev. Če raztopina vsebuje tujke, je ne uporabite. Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali za 4 ure pri sobni temperaturi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če uporabnik zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren sam.

Če pripravljene raztopine ne porabite v 24 urah, jo zavržite.

Pripravljena raztopina je izotonična in se lahko uporablja kot bolusna injekcija ali razredčena do volumna 25 ml ali več s fiziološko raztopino ali z raztopino glukoze za infuzijo 50 mg/ml (5%).

Ker ni na voljo nobenih podatkov o združljivosti zdravila Simulect z drugimi zdravili za intravensko uporabo, se ne sme mešati z drugimi zdravili oziroma snovmi in se mora vselej dati po posebnem infuzijskem sistemu.

Preverjena je združljivost z več infuzijskimi seti.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/084/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. oktober 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 9. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 1 VIALO IN 1 AMPULO KOT ENOTA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Simulect 20 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje baziliksimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 20 mg baziliksimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, brezvodni; natrijev klorid; saharozo; manitol (E421); glicin.

Ampula z vehiklom vsebuje 5 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

1 viala z 20 mg praška

1 ampula s 5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po pripravi (kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/084/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Prosimo, odprite tu.

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Simulect 20 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
baziliksimumab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

AMPULA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Simulect
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 1 VIALO IN 1 AMPULO KOT ENOTA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Simulect 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
baziliksimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 10 mg baziliksimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, brezvodni; natrijev klorid; saharozo; manitol (E421); glicin.
Ampula z vehiklom vsebuje vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

1 viala z 10 mg praška
1 ampula s 5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po pripravi (kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8°C ali 4 ure pri sobni temperaturi).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/084/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Prosimo, odprite tu.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Simulect 10 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
baziliksimumab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

AMPULA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Simulect
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

Glejte navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Simulect 20 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

baziliksimumab

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Simulect in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Simulect
3. Kako boste prejeli zdravilo Simulect
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simulect
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Simulect in za kaj ga uporabljamo

Simulect spada v vrsto zdravil, ki se imenujejo zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivi). V bolnišnici ga prejmejo odrasli, mladostniki in otroci ob presaditvi ledvice. Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti zmanjšajo odgovor organizma na snovi, ki jih telo spozna za "tujek" – to so med drugim tudi presajeni organi. Imunski sistem prepozna presajeni organ kot tujek in ga poskuša zavrniti. Zdravilo Simulect deluje tako, da imunskim celicam prepreči, da bi napadale presajene organe.

Prejeli boste samo dva odmerka zdravila Simulect in sicer v bolnišnici približno ob času vaše presaditvene operacije. Zdravilo Simulect boste dobili zato, da vašemu telesu prepreči zavrnitev novega organa v prvih 4 do 6 tednih po presaditveni operaciji, ko je zavrnitev najverjetnejša. Prejeli boste še druga zdravila, kot so ciklosporin in kortikosteroidi, ki bodo pomagala obvarovati vašo novo ledvico v tem časovnem obdobju in tudi po zapustitvi bolnišnice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Simulect

Skrbno se ravnajte po zdravnikovih navodilih. Če ste glede česar koli negotovi, vprašajte svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Zdravila Simulect ne smete dobiti

- če ste alergični (preobčutljivi) na baziliksimumab ali katero koli sestavino zdravila Simulect, navedeno v poglavju 6 pod naslovom "Kaj vsebuje zdravilo Simulect". Povejte zdravniku, če se vam zdi, da ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo na katerokoli od teh sestavin.
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Simulect, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom:

- če ste kdaj prej prejeli presadek, ki se je že čez kratek čas pokazal za neuspešnega, ali,
- če ste bili kdaj prej že v operacijski dvorani zaradi presaditve, ki na koncu ni bila opravljena.

Možno je, da ste v takem primeru prejeli zdravilo Simulect. Zdravnik bo to preveril za vas in se pogovoril z vami o možnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Simulect.

Če se morate cepiti, se najprej posvetujte s svojim zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Simulect

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Zdravilo Simulect lahko dobijo starejši bolniki, vendar je na voljo malo podatkov. Mogoče se bo vaš zdravnik o tem pogovoril z vami, preden boste dobili zdravilo Simulect.

Otroci in mladostniki (stari 1 do 17 let)

Zdravilo Simulect lahko dobijo otroci in mladostniki. Odmerek za otroke, ki tehtajo manj od 35 kg, bo manjši kot odmerek, ki ga navadno prejmejo odrasli.

Nosečnost in dojenje

Zelo pomembno je, da pred presaditvijo poveste svojemu zdravniku, da ste noseči ali mislite, da bi utegnili biti noseči. Če ste noseči, ne smete prejemati zdravila Simulect. Za preprečevanje nosečnosti morate uporabljati ustrezno kontracepcijo v času zdravljenja in še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Simulect. Če kljub uporabi kontracepcije v tem času zanosite, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika.

Zdravniku morate prav tako povedati, če dojite. Zdravilo Simulect lahko škoduje vašemu otroku. Po prejetju zdravila Simulect in do 4 mesece po drugem odmerku ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom, preden v nosečnosti ali med dojenjem vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znakov, ki bi kazali, da bi zdravilo Simulect vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Simulect vsebuje natrij in kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo Simulect

Zdravilo Simulect boste v bolnišnici dobili samo ob presaditvi nove ledvice, in sicer dvakrat, skozi iglo v veno bodisi v obliki infuzije, trajajoče 20–30 minut ali naenkrat v obliki intravenske injekcije z brizgalko.

Če ste imeli hudo alergijsko reakcijo na zdravilo Simulect ali če je po operaciji prišlo do zapletov, kot je izguba presadka, ne smete prejeti drugega odmerka zdravila Simulect.

Prvi odmerek prejmete tik pred presaditveno operacijo, drugega pa 4 dni po operaciji.

Običajni odmerek za odrasle

Običajni odmerek za odrasle je 20 mg v vsaki infuziji ali injekciji.

Običajni odmerek za otroke in mladostnike (stare od 1 do 17 let)

- Za otroke in mladostnike, ki tehtajo 35 kg ali več, je odmerek zdravila Simulect v vsaki infuziji ali injekciji 20 mg.
- Za otroke in mladostnike, ki tehtajo manj od 35 kg, je odmerek zdravila Simulect v vsaki infuziji ali injekciji 10 mg.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Simulect, kot bi smeli

Ni verjetno, da bi prevelik odmerek zdravila Simulect takoj imel stranske učinke, vendar lahko oslabi vaš imunski sistem za dalj časa. Zdravnik bo pozoren na možne učinke na vaš imunski sistem in jih bo po potrebi zdravil.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se v času prejemanja zdravila Simulect ali v sledečih 8 tednih pojavijo kakšni nepričakovani simptomi, tudi če jih ne povezuje z zdravilom, **o tem čimprej obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simulect, poročajo o nenadnih težkih alergijskih reakcijah. Če opazite nenadne znake alergije, na primer izpuščaj, srbenje ali koprivnico na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, hiter srčni utrip, vrtoglavost, omotičnost, kratko sapo, kihanje, sopenje ali oteženo dihanje, zelo zmanjšano izločanje urina ali zvišano telesno temperaturo in podobne simptome kot pri gripi, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Pri odraslih so najpogosteje poročani neželeni učinki zapeka, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), driska, povečanje telesne teže, glavobol, bolečine, otekanje dlani, gležnjev ali stopal, zvišan krvni tlak, slabokrvnost, spremembe biokemijskih izvidov krvi (na primer kalija, holesterola, fosfatov, kreatinina), zapleti kirurške rane in različne vrste okužb.

Pri otrocih so najpogosteje poročani neželeni učinki zapeka, čezmerna rast normalnih las in dlak, izcedek iz nosu ali zamašen nos, vročina, zvišan krvni tlak in različne vrste okužb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Simulect

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Simulect

- Učinkovina je baziliksimumab. Vsaka viala vsebuje 20 mg baziliksimumaba.
- Druge sestavine zdravila so: kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, brezvodni; natrijev klorid; saharoza; manitol (E421); glicin.

Izgled zdravila Simulect in vsebina pakiranja

Zdravilo Simulect je na voljo v obliki praška v prozorni stekleni viali, ki vsebuje 20 mg baziliksimumaba. Pakirana je skupaj s prozorno stekleno ampulo, ki vsebuje 5 ml sterilne vode za injekcije. V tem topilu se pred uporabo raztopi prašek.

Zdravilo Simulect je na voljo tudi v vialah po 10 mg baziliksimumaba.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA PRIPRAVO IN UPORABO

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravila Simulect ne smemo uporabiti, če ni popolnoma gotovo, da bo bolnik dobil presadek in spremljajočo imunosupresijo.

Raztopino za infuzijo pripravimo tako, da aseptično dodamo 5 ml vode za injekcije iz priložene ampule v vialo z zdravilom Simulect v prahu. Steklениčko nežno pretresemo, da se prašek stopi, ne da bi se spenil. Priporočljivo je, da se brezbarvna, bistra do opalescenčna raztopina uporabi takoj po pripravi. Pripravljeno zdravilo je potrebno pred uporabo vizualno pregledati glede vsebnosti delcev. Če raztopina vsebuje tujke, je ne uporabite. Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi. Če pripravljene raztopine v tem času ne porabimo, jo zavržemo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če uporabnik zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren sam.

Pripravljeno zdravilo Simulect lahko dajemo v obliki intravenske infuzije, trajajoče 20 do 30 minut ali v obliki bolusne injekcije. Pripravljena raztopina je izotonična. Za infuzijo je treba pripravljeno raztopino razredčiti do skupnega volumna 50 ml ali več s fiziološko raztopino ali z raztopino glukoze 50 mg/ml (5-odstotne). Prvi odmerek damo 2 uri ali manj pred začetkom presaditvene operacije, drugega pa 4 dni po presaditvi. **Drugega odmerka ne smemo dati, če nastopijo hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Simulect ali izguba presadka.**

Ker ni podatkov o združljivosti zdravila Simulect z drugimi zdravili za intravensko uporabo, zdravila Simulect ne smemo mešati z drugimi zdravili in ga moramo vedno dajati po ločenem infuzijskem kanalu.

Preverili so združljivost z naslednjimi infuzijskimi kompleti:

Infuzijska vrečka

- Baxter minibag NaCl 0,9 %

Infuzijski kompleti

- 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

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Simulect 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

baziliksimumab

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Simulect in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Simulect
3. Kako boste prejeli zdravilo Simulect
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simulect
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Simulect in za kaj ga uporabljamo

Simulect spada v vrsto zdravil, ki se imenujejo zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivi). V bolnišnici ga prejmejo odrasli, mladostniki in otroci ob presaditvi ledvice. Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti zmanjšajo odgovor organizma na snovi, ki jih telo spozna za "tujek" – to so med drugim tudi presajeni organi. Imunski sistem prepozna presajeni organ kot tujek in ga poskuša zavrniti. Zdravilo Simulect deluje tako, da imunskim celicam prepreči, da bi napadale presajene organe.

Prejeli boste samo dva odmerka zdravila Simulect in sicer v bolnišnici približno ob času vaše presaditvene operacije. Zdravilo Simulect boste dobili zato, da vašemu telesu prepreči zavrnitev novega organa v prvih 4 do 6 tednih po presaditveni operaciji, ko je zavrnitev najverjetnejša. Prejeli boste še druga zdravila, kot so ciklosporin in kortikosteroidi, ki bodo pomagala obvarovati vašo novo ledvico v tem časovnem obdobju in tudi po zapustitvi bolnišnice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Simulect

Skrbno se ravnajte po zdravnikovih navodilih. Če ste glede česar koli negotovi, vprašajte svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Zdravila Simulect ne smete dobiti

- če ste alergični (preobčutljivi) na baziliksimumab ali katero koli sestavino zdravila Simulect, navedeno v poglavju 6 pod naslovom "Kaj vsebuje zdravilo Simulect". Povejte zdravniku, če se vam zdi, da ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo na katerokoli od teh sestavin.
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Simulect, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom:

- če ste kdaj prej prejeli presadek, ki se je že čez kratek čas pokazal za neuspešnega, ali,
- če ste bili kdaj prej že v operacijski dvorani zaradi presaditve, ki na koncu ni bila opravljena.

Možno je, da ste v takem primeru prejeli zdravilo Simulect. Zdravnik bo to preveril za vas in se pogovoril z vami o možnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Simulect.

Če se morate cepiti, se najprej posvetujte s svojim zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Simulect

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Zdravilo Simulect lahko dobijo starejši bolniki, vendar je na voljo malo podatkov. Mogoče se bo vaš zdravnik o tem pogovoril z vami, preden boste dobili zdravilo Simulect.

Otroci in mladostniki (stari 1 do 17 let)

Zdravilo Simulect lahko dobijo otroci in mladostniki. Odmerek za otroke, ki tehtajo manj od 35 kg, bo manjši kot odmerek, ki ga navadno prejmejo odrasli.

Nosečnost in dojenje

Zelo pomembno je, da pred presaditvijo poveste svojemu zdravniku, da ste noseči ali mislite, da bi utegnili biti noseči. Če ste noseči, ne smete prejemati zdravila Simulect. Za preprečevanje nosečnosti morate uporabljati ustrezno kontracepcijo v času zdravljenja in še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Simulect. Če kljub uporabi kontracepcije v tem času zanosite, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika.

Zdravniku morate prav tako povedati, če dojite. Zdravilo Simulect lahko škoduje vašemu otroku. Po prejetju zdravila Simulect in do 4 mesece po drugem odmerku ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom, preden v nosečnosti ali med dojenjem vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znakov, ki bi kazali, da bi zdravilo Simulect vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Simulect vsebuje natrij in kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija v viali, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo Simulect

Zdravilo Simulect boste v bolnišnici dobili samo ob presaditvi nove ledvice, in sicer dvakrat, skozi iglo v veno bodisi v obliki infuzije, trajajoče 20–30 minut, ali naenkrat v obliki intravenske injekcije z brizgalko.

Če ste imeli hudo alergijsko reakcijo na zdravilo Simulect ali če je po operaciji prišlo do zapletov, kot je izguba presadka, ne smete prejeti drugega odmerka zdravila Simulect.

Prvi odmerek prejmete tik pred presaditveno operacijo, drugega pa 4 dni po operaciji.

Običajni odmerek za otroke in mladostnike (stare od 1 do 17 let)

- Za otroke in mladostnike, ki tehtajo manj od 35 kg, je odmerek zdravila Simulect v vsaki infuziji ali injekciji 10 mg.
- Za otroke in mladostnike, ki tehtajo 35 kg ali več, je odmerek zdravila Simulect v vsaki infuziji ali injekciji 20 mg.

Običajni odmerek za odrasle

Običajni odmerek za odrasle je 20 mg v vsaki infuziji ali injekciji.

Prvi odmerek prejmete tik pred presaditveno operacijo, drugega pa 4 dni po operaciji.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Simulect, kot bi smeli

Ni verjetno, da bi prevelik odmerek zdravila Simulect takoj imel stranske učinke, vendar lahko oslabi vaš imunski sistem za dalj časa. Zdravnik bo pozoren na možne učinke na vaš imunski sistem in jih bo po potrebi zdravil.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se v času prejemanja zdravila Simulect ali v sledečih 8 tednih pojavijo kakšni nepričakovani simptomi, tudi če jih ne povezuje z zdravilom, **o tem čimprej obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simulect, poročajo o nenadnih težkih alergijskih reakcijah. Če opazite nenadne znake alergije, na primer izpuščaj, srbenje ali koprivnico na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, hiter srčni utrip, vrtoglavost, omotičnost, kratko sapo, kihanje, sopenje ali oteženo dihanje, zelo zmanjšano izločanje urina ali zvišano telesno temperaturo in podobne simptome kot pri gripi, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Pri otrocih so najpogosteje poročani neželeni učinki zapeka, čezmerna rast normalnih las in dlak, izcedek iz nosu ali zamašen nos, vročina, zvišan krvni tlak in različne vrste okužb.

Pri odraslih so najpogosteje poročani neželeni učinki zapeka, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), driska, povečanje telesne teže, glavobol, bolečine, otekanje dlani, gležnjev ali stopal, zvišan krvni tlak, slabokrvnost, spremembe biokemijskih izvidov krvi (na primer kalija, holesterola, fosfatov, kreatinina), zapleti kirurške rane in različne vrste okužb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Simulect

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Simulect

- Učinkovina je baziliksimumab. Vsaka viala vsebuje 10 mg baziliksimumaba.
- Druge sestavine zdravila so: kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat, brezvodni; natrijev klorid; saharoza; manitol (E421); glicin.

Izgled zdravila Simulect in vsebina pakiranja

Zdravilo Simulect je na voljo v obliki praška v prozorni stekleni viali, ki vsebuje 10 mg baziliksimumaba. Pakirana je skupaj s prozorno stekleno ampulo, ki vsebuje 5 ml sterilne vode za injekcije. 2,5 ml sterilne vode se uporabi, da se pred uporabo raztopi prašek.

Zdravilo Simulect je na voljo tudi v vialah po 20 mg baziliksimumaba.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILO ZA PRIPRAVO IN UPORABO

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravila Simulect 10 mg ne smemo uporabiti, če ni popolnoma gotovo, da bo bolnik dobil presadek in spremljajočo imunosupresijo.

Raztopino za infuzijo pripravimo tako, da aseptično odzvamemo 2,5 ml vode za injekcije iz priložene 5-mililitrske ampule in aseptično dodamo ta 2,5 ml vode za injekcije v vialo z zdravilom Simulect v prahu. Stekleničko nežno pretresemo, da se prašek stopi, ne da bi se spenil. Priporočljivo je, da se brezbarvna, bistra do opalescenčna raztopina uporabi takoj po pripravi. Pripravljeno zdravilo je potrebno pred uporabo vizualno pregledati glede vsebnosti delcev. Če raztopina vsebuje tujke, je ne uporabite. Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi. Če pripravljene raztopine v tem času ne porabimo, jo zavržemo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če uporabnik zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren sam.

Pripravljeno zdravilo Simulect lahko dajemo v obliki intravenske infuzije, trajajoče 20 do 30 minut ali v obliki bolusne injekcije. Pripravljena raztopina je izotonična. Za infuzijo je treba pripravljeno raztopino razredčiti do skupnega volumna 25 ml ali več s fiziološko raztopino ali z raztopino glukoze 50 mg/ml (5-odstotne). Prvi odmerek damo 2 uri ali manj pred začetkom presaditvene operacije, drugega pa 4 dni po presaditvi. **Drugega odmerka ne smemo dati, če nastopijo hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Simulect ali izguba presadka.**

Ker ni podatkov o združljivosti zdravila Simulect z drugimi zdravili za intravensko uporabo, zdravila Simulect ne smemo mešati z drugimi zdravili/snovmi in ga moramo vedno dajati po ločenem infuzijskem kanalu.

Preverili so združljivost z naslednjimi infuzijskimi kompleti:

Infuzijska vrečka

- Baxter minibag NaCl 0,9 %

Infuzijski kompleti

- 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

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.