

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simulect 20 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 20 mg базиликсимаб (basiliximab)*.

Един ml от приготвения разтвор съдържа 4 mg базиликсимаб.

* рекомбинантно химерно мише-човешко моноклонално антитяло, насочено срещу α -веригата на рецептора за интерлевкин-2 (CD25 антиген), получено в миша миеломна клетъчна линия чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор

Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Simulect е показан за профилактика на остро отхвърляне на орган при *de novo* алогенна бъбречна трансплантация при възрастни пациенти и деца (1-17 години) (вж. точка 4.2). Предназначен е за едновременна употреба при имunosупресивна терапия с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди при пациенти с панел-реактивни антитела по-малко от 80%, или в троен поддържащ режим на имunosупресивна терапия, включващ микроемулсионен циклоспорин, кортикостероиди и азатиоприн или микофенолат мофетил.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Simulect трябва да се предписва само от специалист с опит в употребата на имunosупресивна терапия след органна трансплантация. Simulect трябва да бъде прилаган под ръководството на квалифициран медицински персонал.

Simulect **не трябва** да се прилага, ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имunosупресия.

Simulect се употребява едновременно с имunosупресивна терапия с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди. Може да бъде използван троен имunosупресивен режим с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, включващ и азатиоприн или микофенолат мофетил.

Дозировка

Възрастни

Стандартната обща доза е 40 mg, приложена в две дози от по 20 mg всяка.

Първата доза от 20 mg трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантацията. Втората доза от 20 mg трябва да бъде приложена 4 дни след

трансплантацията. Втората доза не трябва да бъде прилагана в случай на тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или постоперативни усложнения, като загуба на присадката (вж. точка 4.4).

Деца и юноши (1-17 години)

При деца с телесно тегло под 35 kg, препоръчителната обща доза е 20 mg, приложена в две дози от по 10 mg всяка. При деца с телесно тегло над 35 kg, препоръчителната доза е дозата за възрастни, т.е. обща доза от 40 mg, приложена в две дози от 20 mg всяка.

Първата доза трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантация. Втората доза трябва да бъде приложена 4 дни след трансплантацията. Втората доза не трябва да бъде прилагана в случай на тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или постоперативни усложнения като загуба на присадката. (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Данните за употреба на Simulect при пациенти в старческа възраст са ограничени, но няма доказателства, че при пациентите в старческа възраст се налага употребата на дози, различни от тези при останалите възрастни пациенти.

Начин на приложение

Разтвореният Simulect може да бъде приложен под формата на интравенозна болус инжекция или като интравенозна инфузия за период от 20-30 минути.

За информация относно приготвянето на разтвора, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, които получават Simulect, трябва да бъдат лекувани в заведения, снабдени и оборудвани с подходящи лабораторни и помощни медицински средства, включително лекарствени продукти за лечение на тежки реакции на свръхчувствителност.

Имуносупресивните терапевтични схеми, включващи комбиниране на лекарствени продукти, водят до повишаване на податливостта на организма към инфекции, в това число опортюнистични инфекции, фатални инфекции и сепсис, като рискът се повишава с повишаване на общото имуносупресивно натоварване.

Simulect **не трябва** да се прилага, ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имуносупресия.

Реакции на свръхчувствителност

Тежки, остро настъпили (по-малко от 24 часа) реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при началното приложение на Simulect и при повторното приложение на последващия курс на терапия. Те включват анафилактичен тип реакции като обрив, уртикария, сърбеж, кихане, хриптене, хипотония, тахикардия, диспнея, бронхоспазъм, белодробен оток, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност и синдром на нарушена капилярна пропускливост. Ако настъпят тежки реакции на свръхчувствителност, лечението със Simulect трябва да бъде трайно прекратено и не трябва да се прилагат допълнителни дози. Трябва да се вземат предпазни мерки, когато пациенти, които са получавали Simulect, са подложени на последващ курс терапия с този лекарствен продукт. Има все повече доказателства за това, че една

подгрупа от пациентите е изложена на повишен риск от развитие на реакции на свръхчувствителност. Това са пациенти, при които след начално приложение на Simulect, съпътстващата имуносупресия е прекратена предварително поради например несъстояла се трансплантация или ранна загуба на присадката. Остри реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при повторно прилагане на Simulect за последваща трансплантация при някои от тези пациенти.

Неоплазми и инфекции

Трансплантираните пациенти, които получават имуносупресивни терапевтични схеми, включващи комбинация със или без базиликсимаб, са с повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания (ЛПЗ) (като лимфом) и опортюнистични инфекции (като цитомегаловирусна инфекция, CMV). В хода на клиничните изпитвания, честотата на опортюнистичните инфекции е била сходна при пациентите на имуносупресивна терапия с или без Simulect. При проведеня обобщен анализ на проучванията с продължителност пет години, не са установени разлики в честотата на злокачествените заболявания и ЛПЗ между имуносупресивни терапевтични схеми, включващи комбинация със или без базиликсимаб (вж. точка 4.8).

Ваксинации

Няма налични данни, както за ефекта на живите и инактивираните ваксини, така и за предаването на инфекция, при прилагане живи ваксини при пациенти, при които се прилага Simulect. Въпреки това, живите ваксини не се препоръчителни при имуносупресирани пациенти. Затова, приложението на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва при пациенти, лекувани със Simulect. Инактивираните ваксини могат да се прилагат при имуносупресирани пациенти, като отговорът към ваксината може да зависи от степента на имуносупресия, затова ваксинацията по време на лечение със Simulect може да бъде по-малко ефективна.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очакват метаболитни лекарствени взаимодействия, тъй като базиликсимаб е имуноглобулин.

При клинични проучвания в допълнение към микроемулсионен циклоспорин, стероиди, азатиоприн и микофенолат мофетил при органна трансплантация рутинно се използват и други съпътстващи лекарствени продукти без да се наблюдава нарастване на честотата на нежеланите реакции. Такива допълнителни лекарствени продукти са системните антивирусни, антибактериални и антимикотични продукти, аналгетиците, антихипертензивните лекарствени продукти като бета-блокери или блокери на калциевите канали и диуретиците.

Отговорите с образуване на човешки противомиши антитела (НАМА) се съобщават в клинично проучване на 172 пациента, лекувани с базиликсимаб, без да имат предиктивна стойност за клиничната толерантност. Честотата е била 2/138 при пациентите, които не са били изложени на въздействието на муромонаб-CD3 (ОКТ3), и 4/34 при пациентите, които са получили едновременно с това и муромонаб-CD3. Употребата на базиликсимаб не изключва последваща терапия с лекарствени продукти, представляващи миши антилимфоцитни антитела.

В оригиналните проучвания от фаза III по време на първите 3 месеца след трансплантацията, 14% от пациентите в групата на базиликсимаб и 27% от пациентите в плацебо групата са имали остър епизод на отхвърляне, лекуван с антитела (ОКТ 3 или антитимоцитен глобулин/антилимфоцитен глобулин (ATG/ALG)), без увеличаване на нежеланите реакции или инфекциите в групата на базиликсимаб в сравнение с плацебо групата.

Три клинични проучвания изследват употребата на базиликсимаб в комбинация с троен терапевтичен режим, включващ азатиоприн или микофенолат мофетил. Общият клирънс на базиликсимаб е намален със средно 22%, когато към терапевтичния режим, съставен от

микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, е добавен азатиоприн. Общият клирънс на базиликсимаб е намален със средно 51%, когато към терапевтичния режим, съставен от микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, е добавен микофенолат мофетил. Употребата на базиликсимаб в тройния терапевтичен режим, включващ азатиоприн или микофенолат мофетил не увеличава нежеланите реакции или инфекциите в групата на базиликсимаб в сравнение с плацебо групата (вж. точка 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Simulect е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3). Базиликсимаб има потенциално опасни имunosупресивни ефекти по отношение на протичането на бременността и кърмачето, което е изложено на въздействието на базиликсимаб в майчиното мляко. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 16 седмици след лечението.

Няма налични данни от хора или животни относно екскрецията на базиликсимаб в кърмата. Въпреки това въз основа на IgG₁ характеристиката на базиликсимаб, би трябвало да се очаква екскрецията му в майчиното мляко. Следователно кърменето трябва да се избягва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базиликсимаб е изследван в четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с пациенти с бъбречни трансплантации като средство за индукция в комбинация със следните имunosупресивни терапевтични схеми: микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в две проучвания (346 и 380 пациенти), микроемулсионен циклоспорин, азатиоприн и кортикостероиди в едно проучване (340 пациенти) и микроемулсионен циклоспорин, микофенолат мофетил и кортикостероиди в друго проучване (123 пациенти). Данните за безопасността при деца са получени от едно отворено фармакокинетично и фармакодинамично проучване при реципиенти с бъбречна трансплантация (41 пациенти).

Честота на нежеланите реакции: В споменатите по-горе четири плацебо-контролирани проучвания, характерът на нежеланите реакции при 590 пациенти, лекувани с препоръчаните дози базиликсимаб, е сравним с този, наблюдаван при 595 пациенти, лекувани с плацебо. Общата честота на свързаните с лечението нежелани реакции сред всички пациенти в отделните проучвания не се различава значително между групите на лечение с базиликсимаб (7,1% - 40%) и плацебо (7,6% - 39%).

Възрастни

Най-често съобщаваните (>20%) реакции след двойна или тройна терапия в двете терапевтични групи (базиликсимаб спрямо плацебо) са запек, инфекции на пикочните пътища, болка, гадене, периферни отоци, повишено кръвно налягане, анемия, главоболие, хиперкалиемия, хиперхолестеролемия, постоперативни усложнения на раната, увеличаване на телесното тегло, повишаване на стойностите на креатинин в кръвта, хипофосфатемия, диария и инфекции на горните дихателни пътища.

Деца

Най-често съобщаваните (>20%) реакции след двойна терапия в двете групи (<35 kg спрямо ≥35 kg телесно тегло) са инфекции на пикочните пътища, хипертрихоза, ринит, пирексия, повишено кръвно налягане, инфекции на горните дихателни пътища, вирусни инфекции, сепсис и запек.

Честота на злокачествените заболявания: Общата честота на злокачествените заболявания сред всички пациенти в отделните проучвания е сходна между групата на лечение с базиликсимаб и сравняваната терапевтична група. Като цяло лимфоми/лимфопрлиферативни заболявания се наблюдават при 0,1% (1/701) от пациентите в групата на базиликсимаб в сравнение с 0,3% (2/595) от пациентите, лекувани с плацебо, и при двете групи в комбинация с двойна или тройна имunosупресивна терапия. Други злокачествени заболявания са съобщават сред 1,0% (7/701) от пациентите в групата на базиликсимаб в сравнение с 1,2% (7/595) от пациентите в плацебо групата. При проведения обобщен анализ на две проучвания с пет годишна продължителност, е установено, че честотата на ЛПЗ и рак е еднаква с базиликсимаб 7% (21/295) и плацебо 7% (21/291) (вж. точка 4.4).

Честота на епизодите на инфекция: Общата честота и профилът на вирусните, бактериалните и гъбичните инфекции сред пациентите, лекувани с базиликсимаб или плацебо в комбинация с двойна и тройна имunosупресивна терапия, са сравними в групите. Общата честота на инфекциите е 75,9% в групата на базиликсимаб и 75,6% в групата на плацебо, като честотата на сериозните инфекции е съответно 26,1% и 24,8%. Честотата на CMV-инфекциите е сходна в двете групи (14,6% спрямо 17,3%), след двоен или троен терапевтичен режим (вж. точка 4.4).

Честотата и причините за смърт след двойна или тройна терапия са сходни в групите на базиликсимаб (2,9%) и плацебо (2,6%), като инфекциите са най-честа причина за смърт в двете терапевтични групи (базиликсимаб = 1,3%, плацебо = 1,4%). При обобщения анализ на две проучвания с пет годишна продължителност, честотата и причините за смърт се запазват сходни в двете терапевтични групи, (базиликсимаб 15%, плацебо 11%), като основната причина за смърт са заболяванията на сърцето като сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт (базиликсимаб 5%, плацебо 4%).

Изброяване на нежелани реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения

Следващите нежелани реакции са били установени въз основа на постмаркетингови спонтанни съобщения и са били групирани по системо-органи класове. Тъй като тези реакции са били докладвани доброволно от популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се определи точно тяхната честота.

Нарушения на имунната система

Свърхчувствителност/анафилактични реакции, като обрив, уртикария, сърбеж, кихане, хриптене, бронхоспазм, диспнея, белодробен оток, сърдечна недостатъчност, хипотония, тахикардия, дихателна недостатъчност, синдром на нарушена капилярна пропускливост (вж. точка 4.4). Синдром на освобождаване на цитокини.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания базиликсимаб е прилаган на хора в единични дози до 60 mg и многократни дози до 150 mg за период от 24 дни без остри нежелани ефекти.

За информация относно предклиничните токсикологични данни вижте точка 5.3.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC02.

Механизъм на действие

Базиликсимаб е мише-човешко химерно моноклонално антитяло (IgG_{1κ}), насочено срещу α-веригата на рецептора за интерлевкин-2 (CD25 антиген), който се експресира по повърхността

на Т-лимфоцитите в отговор на антигенно дразнене. Базиликсимаб се свързва специфично с висок афинитет (стойност на K_D 0,1 nM) към CD25 антигена на активираните Т-лимфоцити, експресиращи високо афинитетния рецептор за интерлевкин-2 (IL-2R), и по този начин предотвратява свързването на интерлевкин-2, представляващо стартов сигнал за Т-клетъчната пролиферация при клетъчния имунен отговор, свързан с отхвърляне на присадката. Пълното и продължително блокиране на рецептора за интерлевкин-2 се поддържа докато серумните нива на базиликсимаб надвишават 0,2 µg/ml (което трае обикновено до 4-6 седмици след прилагане). При спадане на концентрациите под това ниво, експресията на CD25 антигена се възвръща до нивата преди терапията за 1 до 2 седмици. Базиликсимаб не води до миелосупресия.

Клинични проучвания

Ефикасността на базиликсимаб при профилактика на отхвърляне на орган при *de novo* бъбречна трансплантация е показана в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. Резултатите от две пилотни 12-месечни многоцентрови проучвания (общо 722 пациенти), сравняващи базиликсимаб с плацебо, показват, че базиликсимаб, използван заедно с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, значително намалява честотата на епизодите на остра реакция на отхвърляне в рамките на 6 (31% спрямо 45%, $p < 0,001$) и 12 (33% спрямо 48%, $p < 0,001$) месеца след трансплантацията. Липсват значими разлики между пациентите, лекувани с базиликсимаб и плацебо, по отношение преживяемостта на присадката след 6 и 12 месеца (на 12 месец 32 загуби на присадки при базиликсимаб (9%) и 37 загуби на присадки при плацебо (10%)). Честотата на остри епизоди на отхвърляне е значително по-ниска при пациентите, получаващи базиликсимаб и троен лекарствен имunosупресивен режим.

Резултатите от две многоцентрови двойно-слепи проучвания, сравняващи базиликсимаб с плацебо (общо 463 пациенти), показват, че базиликсимаб значително намалява честотата на остри епизоди на отхвърляне в рамките на 6 месеца след трансплантацията, когато се използва заедно с микроемулсионен циклоспорин, кортикостероиди, и азатиоприн (21% спрямо 35%) или микофенолат мофетил (15% спрямо 27%). Загуба на присадката за 6 месеца настъпва при 6% от пациентите, лекувани с базиликсимаб и 10% от пациентите, лекувани с плацебо. Профилът на нежеланите реакции се запазва сходен между двете групи.

При обобщения анализ на две петгодишни открити проучвания (общо 586 пациенти) комбинирания нива на преживяемост на присадката и пациентите, не се различават статистически за групите на базиликсимаб и плацебо. Продълженията на проучванията показват също, че пациентите, които имат остри епизоди на отхвърляне по време на първата година след трансплантацията, имат по-голям брой загуби на присадки и смъртни случаи за петгодишния период на проследяване в сравнение с пациентите, които нямат отхвърляне. Тези събития не се повлияват от базиликсимаб.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на базиликсимаб са изследвани в хода на две педиатрични проучвания.

Базиликсимаб е използван заедно с микроемулсионен циклоспорин и стероиди при едно неконтролирано проучване при 41 деца реципиенти на *de novo* бъбречни транспланти. Остри реакции на отхвърляне настъпват при 14,6% от пациентите за 6 месеца след трансплантацията, и при 24,3% за 12 месеца. Като цяло профилът на нежеланите реакции е в съответствие с общия клиничен опит при популацията от пациенти в детска възраст с бъбречна трансплантация и с профила при контролираните трансплантационни проучвания при възрастни.

12-месечно, рандомизирано, плацебо контролирано, двойно сляпо, многоцентрово проучване изследва приложението на базиликсимаб в комбинация с циклоспорин микроемулсия, микофенолат мофетил и стероиди при педиатрични реципиенти на бъбречни алографти. Първичната цел на проучването е да се демонстрира превъзходството на тази комбинация спрямо лечение с циклоспорин микроемулсия, микофенолат мофетил и стероиди за превенция

на остро отхвърляне. От 202 пациенти 104 са рандомизирани на базиликсимаб, а 98 на плацебо. Първичната крайна точка за ефикасност - времето до първия епизод на доказано с биопсия остро отхвърляне или неуспех на лечението, дефиниран като загуба на присадката, смърт или вероятно отхвърляне в рамките на първите 6 месеца след трансплантацията, са наблюдавани при 16,7% от пациентите на лечение с базиликсимаб и при 21,7% от пациентите на плацебо. Ако в първичната крайна точка за ефикасност се включат и граничните отхвърляния, то тогава процентите са съответно 26,0% и 23,9%, без да има статистически значима разлика между групите на лечение с базиликсимаб и плацебо (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Процентът на доказаните с биопсия остри отхвърляния е 9,4% в групата на базиликсимаб и 17,4% в групата на плацебо (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Ако се включат и граничните отхвърляния, процентите са съответно 20,8% и 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Цялостният профил на безопасност е подобен в двете групи. Честотата на нежеланите събития и характера на нежеланите събития са сравними между двете терапевтични групи и са очаквани на фона на провежданото лечение и подлежащите заболявания.

Имуногенност

От 339 пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с базиликсимаб и изследвани за антиидиотипни антитела, 4 (1,2%) развиват антиидиотипен антилялов отговор. В клинично проучване с 172 пациенти, получаващи базиликсимаб, честотата на човешки антимиши антитела (НАМА) при бъбречно трансплантирани пациенти, лекувани с базиликсимаб, е 2/138 при пациентите, които не са изложени на въздействието на муромонаб-CD3, и 4/34 при пациентите, които получават едновременно и муромонаб-CD3. Наличните клинични данни за използването на муромонаб-CD3 при пациенти, които са лекувани преди това с базиликсимаб, предполагат, че не е изключена възможността за последващо използване на муромонаб-CD3 или други миши анти-лимфоцитни лекарствени продукти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Проведени са фармакокинетични проучвания с прилагане на единични или многократни дози при възрастни пациенти, претърпели бъбречна трансплантация. Кумулативните дози са в интервала от 20 mg до 60 mg. Пиковите серумни концентрации след интравенозна инфузия на 20 mg за 30 минути е $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Съществува пропорционално нарастване на C_{max} и AUC от 20 mg до 60 mg, т.е. за изследвания обхват от единични дози. Обемът на разпределение в стационарно състояние е $8,6 \pm 4,1$ l. Разпространението и степента на разпределение в различни телесни пространства не са напълно изследвани. *In vitro* проучванията, използващи човешки тъкани показват, че базиликсимаб се свързва единствено към активираните лимфоцити и макрофаги/моноцити. Крайният полуживот е $7,2 \pm 3,2$ дни. Общият клирънс от организма е 41 ± 19 ml/час.

При възрастни пациенти не се наблюдава клинично значимо влияние на телесното тегло или пола върху обема на разпределение или клирънса. Полуживотът на елиминиране не се повлиява от възрастта, пола или расата.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на базиликсимаб е проучена при 39 деца с *de novo* бъбречни трансплантации. При бебетата и децата (възраст 1-11 години, n=25), обемът на разпределение в стационарно състояние е $4,8 \pm 2,1$ l, полуживотът е $9,5 \pm 4,5$ дни и клирънсът е 17 ± 6 ml/час. Обемът на разпределение и клирънсът са намалени с около 50% в сравнение с възрастните пациенти с бъбречна трансплантация. Параметрите за наличност в тази възрастова група не се повлияват в клинично значима степен от възрастта (1-11 години), телесното тегло (9-37 kg) или телесната повърхност ($0,44$ - $1,20$ m²). При подрастващите (възраст 12-16 години, n=14), обемът на разпределение в стационарно състояние е $7,8 \pm 5,1$ l, полуживотът е $9,1 \pm 3,9$ дни, а клирънсът е 31 ± 19 ml/час. Наличността при подрастващи е подобна на тази при възрастните пациенти с бъбречна трансплантация. Връзката между серумната концентрация и насищането на

рецепторите е проучена при 13 пациента и е подобна на тази, характерна за възрастните пациенти с бъбречна трансплантация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдава токсичност при интравенозно приложение на резус макаци на дози от 5 mg/kg базиликсимаб два пъти седмично за 4 седмици, последвани от 8-седмичен период на спиране на лечението или 24 mg/kg базиликсимаб седмично за 39 седмици, последвани от 13-седмичен период на спиране на лечението. При едно 39-седмично проучване, най-високата доза е равна приблизително на 1 000 пъти системната експозиция (AUC), наблюдавана при пациенти, получили препоръчаната клинична доза заедно със съпътстващата имуносупресивна терапия.

Не е наблюдавана токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност при Дългоопашати макаци след инжектиране на дози до 5 mg/kg базиликсимаб, приложени два пъти седмично по време на периода на органогенеза.

Не се наблюдава мутагенен потенциал *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Калиев дихидроген фосфат
Динариев фосфат безводен
Натриев хлорид
Захароза
Манитол (E421)
Глицин

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Прах: 3 години

Доказана е химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор за 24 часа при температура 2°C-8°C или за 4 часа при стайна температура (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

6.5 Данни за опаковката

Simulect прах

Безцветен флакон от стъкло тип I, със сива, покрита с флуорна смола, запушалка от бутилова гума, придържана от синя полипропиленова отчупваща се капачка, обкатена с алуминиева лента, съдържащ 20 mg базиликсимаб като прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

Разтворител

Безцветна стъклена ампула, стъкло тип I, съдържаща 5 ml вода за инжекции.

Simulect се доставя и във флакони, съдържащи 10 mg базиликсимаб.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

За приготвяне на инфузионен или инжекционен разтвор прибавете по асептичен начин 5 ml вода за инжекции от приложената ампула във флакона, съдържащ праха Simulect. Разклатете внимателно флакона, за да разтворите праха, като избягвате образуването на пяна. Препоръчва се след приготвяне, безцветният бистър до опалесциращ разтвор да бъде използван незабавно. Преди прилагане е необходимо приготвеният разтвор да се огледа за видими частици. При наличие на видими частици, разтворът не бива да се използва. След приготвяне на разтвора е доказана химическа и физическа стабилност в периода на използване за 24 часа при температура 2 С-8 С или за 4 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага времето и условията на съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя.

Изхвърлете приготвения разтвор, ако не бъде използван в рамките на 24 часа.

Приготвеният разтвор е изотоничен и може да бъде приложен като болус инжекция или разреден до обем от 50 ml или повече с физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на декстроза.

Тъй като липсват данни за съвместимостта на Simulect с други лекарствени продукти, предназначени за интравенозно приложение, Simulect не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти и трябва винаги да бъде прилаган чрез отделна инфузионна линия.

Съвместимостта с редица набори за инфузия е проверена.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/084/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 09/10/1998

Дата на последно подновяване: 09/10/2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simulect 10 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 10 mg базиликсимаб (basiliximab)*.

Един ml от приготвения разтвор съдържа 4 mg базиликсимаб.

* рекомбинантно химерно мише-човешко моноклонално антитяло, насочено срещу α -веригата на рецептора за интерлевкин-2 (CD25 антиген), получено в миша миеломна клетъчна линия чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор

Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Simulect е показан за профилактика на остро отхвърляне на орган при *de novo* алогенна бъбречна трансплантация при възрастни пациенти и деца (1-17 години) (вж. точка 4.2). Предназначен е за едновременна употреба при имunosупресивна терапия с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди при пациенти с панел-реактивни антитела по-малко от 80%, или в троен поддържащ режим на имunosупресивна терапия, включващ микроемулсионен циклоспорин, кортикостероиди и азатиоприн или микофенолат мофетил.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Simulect трябва да се предписва само от специалист с опит в употребата на имunosупресивна терапия след органна трансплантация. Simulect трябва да бъде прилаган под ръководството на квалифициран медицински персонал.

Simulect **не трябва** да се прилага, ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имunosупресия.

Simulect се употребява едновременно с имunosупресивна терапия с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди. Може да бъде използван троен имunosупресивен режим с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, включващ и азатиоприн или микофенолат мофетил.

Дозировка

Деца и юноши (1-17 години)

При деца с телесно тегло под 35 kg, препоръчителната обща доза е 20 mg, приложена в две дози от по 10 mg всяка. При деца с телесно тегло над 35 kg, препоръчителната доза е дозата за възрастни, т.е. обща доза от 40 mg, приложена в две дози от 20 mg всяка.

Първата доза трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантация. Втората доза трябва да бъде приложена 4 дни след трансплантацията. Втората доза не трябва да бъде прилагана в случай на тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или постоперативни усложнения като загуба на присадката. (вж. точка 4.4).

Възрастни

Стандартната обща доза е 40 mg, приложена в две дози от по 20 mg всяка.

Първата доза от 20 mg трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантацията. Втората доза от 20 mg трябва да бъде приложена 4 дни след трансплантацията. Втората доза не трябва да бъде прилагана в случай на тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или постоперативни усложнения, като загуба на присадката (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Данните за употреба на Simulect при пациенти в старческа възраст са ограничени, но няма доказателства, че при пациентите в старческа възраст се налага употребата на дози, различни от тези при останалите възрастни пациенти.

Начин на приложение

Разтвореният Simulect може да бъде приложен под формата на интравенозна болус инжекция или като интравенозна инфузия за период от 20-30 минути.

За информация относно приготвянето на разтвора, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, които получават Simulect, трябва да бъдат лекувани в заведения, снабдени и оборудвани с подходящи лабораторни и помощни медицински средства, включително лекарствени продукти за лечение на тежки реакции на свръхчувствителност.

Имуносупресивните терапевтични схеми, включващи комбиниране на лекарствени продукти, водят до повишаване на податливостта на организма към инфекции, в това число опортюнистични инфекции, фатални инфекции и сепсис, като рискът се повишава с повишаване на общото имуносупресивно натоварване.

Simulect **не трябва** да се прилага, ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имуносупресия.

Реакции на свръхчувствителност

Тежки, остро настъпили (по-малко от 24 часа) реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при началното приложение на Simulect и при повторното приложение на последващия курс на терапия. Те включват анафилактичен тип реакции като обрив, уртикария, сърбеж, кихане, хриптене, хипотония, тахикардия, диспнея, бронхоспазм, белодробен оток, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност и синдром на нарушена капилярна пропускливост. Ако настъпят тежки реакции на свръхчувствителност, лечението със Simulect трябва да бъде трайно прекратено и не трябва да се прилагат допълнителни дози. Трябва да се вземат предпазни мерки, когато пациенти, които са получавали Simulect, са подложени на последващ курс терапия с този лекарствен продукт. Има все повече доказателства за това, че една

подгрупа от пациентите е изложена на повишен риск от развитие на реакции на свръхчувствителност. Това са пациенти, при които след начално приложение на Simulect, съпътстващата имуносупресия е прекратена предварително поради например несъстояла се трансплантация или ранна загуба на присадката. Остри реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при повторно прилагане на Simulect за последваща трансплантация при някои от тези пациенти.

Неоплазми и инфекции

Трансплантираните пациенти, които получават имуносупресивни терапевтични схеми, включващи комбинация със или без базиликсимаб, са с повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания (ЛПЗ) (като лимфом) и опортюнистични инфекции (като цитомегаловирусна инфекция, CMV). В хода на клиничните изпитвания, честотата на опортюнистичните инфекции е била сходна при пациентите на имуносупресивна терапия с или без Simulect. При проведеня обобщен анализ на проучванията с продължителност пет години, не са установени разлики в честотата на злокачествените заболявания и ЛПЗ между имуносупресивни терапевтични схеми, включващи комбинация със или без базиликсимаб (вж. точка 4.8).

Ваксинации

Няма налични данни, както за ефекта на живите и инактивираните ваксини, така и за предаването на инфекцията, при прилагане живи ваксини при пациенти, при които се прилага Simulect. Въпреки това, живите ваксини не се препоръчителни при имуносупресирани пациенти. Затова, приложението на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва при пациенти, лекувани със Simulect. Инактивираните ваксини могат да се прилагат при имуносупресирани пациенти, като отговорът към ваксината може да зависи от степента на имуносупресия, затова ваксинацията по време на лечение със Simulect може да бъде по-малко ефективна.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очакват метаболитни лекарствени взаимодействия, тъй като базиликсимаб е имуноглобулин.

При клинични проучвания в допълнение към микроемулсионен циклоспорин, стероиди, азатиоприн и микофенолат мофетил при органна трансплантация рутинно се използват и други съпътстващи лекарствени продукти без да се наблюдава нарастване на честотата на нежеланите реакции. Такива допълнителни лекарствени продукти са системните антивирусни, антибактериални и антимикотични продукти, аналгетиците, антихипертензивните лекарствени продукти като бета-блокери или блокери на калциевите канали и диуретиците.

Отговорите с образуване на човешки противомиши антитела (НАМА) се съобщават в клинично проучване на 172 пациента, лекувани с базиликсимаб, без да имат предиктивна стойност за клиничната толерантност. Честотата е била 2/138 при пациентите, които не са били изложени на въздействието на муромонаб-CD3 (ОКТ3), и 4/34 при пациентите, които са получили едновременно с това и муромонаб-CD3. Употребата на базиликсимаб не изключва последваща терапия с лекарствени продукти, представляващи миши антилимфоцитни антитела.

В оригиналните проучвания от фаза III по време на първите 3 месеца след трансплантацията, 14% от пациентите в групата на базиликсимаб и 27% от пациентите в плацебо групата са имали остър епизод на отхвърляне, лекуван с антитела (ОКТ 3 или антитимоцитен глобулин/антилимфоцитен глобулин (ATG/ALG)), без увеличаване на нежеланите реакции или инфекциите в групата на базиликсимаб в сравнение с плацебо групата.

Три клинични проучвания изследват употребата на базиликсимаб в комбинация с троен терапевтичен режим, включващ азатиоприн или микофенолат мофетил. Общият клирънс на базиликсимаб е намален със средно 22%, когато към терапевтичния режим, съставен от

микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, е добавен азатиоприн. Общият клирънс на базиликсимаб е намален със средно 51%, когато към терапевтичния режим, съставен от микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, е добавен микофенолат мофетил. Употребата на базиликсимаб в тройния терапевтичен режим, включващ азатиоприн или микофенолат мофетил не увеличава нежеланите реакции или инфекциите в групата на базиликсимаб в сравнение с плацебо групата (вж. точка 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Simulect е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3). Базиликсимаб има потенциално опасни имunosупресивни ефекти по отношение на протичането на бременността и кърмачето, което е изложено на въздействието на базиликсимаб в майчиното мляко. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 16 седмици след лечението.

Няма налични данни от хора или животни относно екскрецията на базиликсимаб в кърмата. Въпреки това въз основа на IgG₁ характеристиката на базиликсимаб, би трябвало да се очаква екскрецията му в майчиното мляко. Следователно кърменето трябва да се избягва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базиликсимаб е изследван в четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с пациенти с бъбречни трансплантации като средство за индукция в комбинация със следните имunosупресивни терапевтични схеми: микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди в две проучвания (346 и 380 пациенти), микроемулсионен циклоспорин, азатиоприн и кортикостероиди в едно проучване (340 пациенти) и микроемулсионен циклоспорин, микофенолат мофетил и кортикостероиди в друго проучване (123 пациенти). Данните за безопасността при деца са получени от едно отворено фармакокинетично и фармакодинамично проучване при реципиенти с бъбречна трансплантация (41 пациенти).

Честота на нежеланите реакции: В споменатите по-горе четири плацебо-контролирани проучвания, характерът на нежеланите реакции при 590 пациенти, лекувани с препоръчаните дози базиликсимаб, е сравним с този, наблюдаван при 595 пациенти, лекувани с плацебо. Общата честота на свързаните с лечението нежелани реакции сред всички пациенти в отделните проучвания не се различава значително между групите на лечение с базиликсимаб (7,1% - 40%) и плацебо (7,6% - 39%).

Възрастни

Най-често съобщаваните (>20%) реакции след двойна или тройна терапия в двете терапевтични групи (базиликсимаб спрямо плацебо) са запек, инфекции на пикочните пътища, болка, гадене, периферни отоци, повишено кръвно налягане, анемия, главоболие, хиперкалиемия, хиперхолестеролемия, постоперативни усложнения на раната, увеличаване на телесното тегло, повишаване на стойностите на креатинин в кръвта, хипофосфатемия, диария и инфекции на горните дихателни пътища.

Деца

Най-често съобщаваните (>20%) реакции след двойна терапия в двете групи (<35 kg спрямо ≥35 kg телесно тегло) са инфекции на пикочните пътища, хипертрихоза, ринит, пирексия, повишено кръвно налягане, инфекции на горните дихателни пътища, вирусни инфекции, сепсис и запек.

Честота на злокачествените заболявания: Общата честота на злокачествените заболявания сред всички пациенти в отделните проучвания е сходна между групата на лечение с базиликсимаб и сравняваната терапевтична група. Като цяло лимфоми/лимфопролиферативни заболявания се наблюдават при 0,1% (1/701) от пациентите в групата на базиликсимаб в сравнение с 0,3% (2/595) от пациентите, лекувани с плацебо, и при двете групи в комбинация с двойна или тройна имunosупресивна терапия. Други злокачествени заболявания са съобщават сред 1,0% (7/701) от пациентите в групата на базиликсимаб в сравнение с 1,2% (7/595) от пациентите в плацебо групата. При проведения обобщен анализ на две проучвания с пет годишна продължителност, е установено, че честотата на ЛПЗ и рак е еднаква с базиликсимаб 7% (21/295) и плацебо 7% (21/291) (вж. точка 4.4).

Честота на епизодите на инфекция: Общата честота и профилът на вирусните, бактериалните и гъбичните инфекции сред пациентите, лекувани с базиликсимаб или плацебо в комбинация с двойна и тройна имunosупресивна терапия, са сравними в групите. Общата честота на инфекциите е 75,9% в групата на базиликсимаб и 75,6% в групата на плацебо, като честотата на сериозните инфекции е съответно 26,1% и 24,8%. Честотата на CMV-инфекциите е сходна в двете групи (14,6% спрямо 17,3%), след двоен или троен терапевтичен режим (вж. точка 4.4).

Честотата и причините за смърт след двойна или тройна терапия са сходни в групите на базиликсимаб (2,9%) и плацебо (2,6%), като инфекциите са най-честа причина за смърт в двете терапевтични групи (базиликсимаб = 1,3%, плацебо = 1,4%). При обобщения анализ на две проучвания с пет годишна продължителност, честотата и причините за смърт се запазват сходни в двете терапевтични групи, (базиликсимаб 15%, плацебо 11%), като основната причина за смърт са заболяванията на сърцето като сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт (базиликсимаб 5%, плацебо 4%).

Изброяване на нежелани реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения

Следващите нежелани реакции са били установени въз основа на постмаркетингови спонтанни съобщения и са били групирани по системно-органични класове. Тъй като тези реакции са били докладвани доброволно от популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се определи точно тяхната честота.

Нарушения на имунната система

Свръхчувствителност/анафилактоидни реакции, като обрив, уртикария, сърбеж, кихане, хриптене, бронхоспазм, диспнея, белодробен оток, сърдечна недостатъчност, хипотония, тахикардия, дихателна недостатъчност, синдром на нарушена капилярна пропускливост (вж. точка 4.4). Синдром на освобождаване на цитокини.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания базиликсимаб е прилаган на хора в единични дози до 60 mg и многократни дози до 150 mg за период от 24 дни без остри нежелани ефекти.

За информация относно предклиничните токсикологични данни вижте точка 5.3.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC02.

Механизъм на действие

Базиликсимаб е мише-човешко химерно моноклонално антитяло (IgG_{1κ}), насочено срещу α-веригата на рецептора за интерлевкин-2 (CD25 антиген), който се експресира по повърхността на Т-лимфоцитите в отговор на антигенно дразнене. Базиликсимаб се свързва специфично с

висок афинитет (стойност на K_D 0,1 nM) към CD25 антигена на активираните Т-лимфоцити, експресиращи високо афинитетния рецептор за интерлевкин-2 (IL-2R), и по този начин предотвратява свързването на интерлевкин-2, представляващо стартов сигнал за Т-клетъчната пролиферация при клетъчния имунен отговор, свързан с отхвърляне на присадката. Пълното и продължително блокиране на рецептора за интерлевкин-2 се поддържа докато серумните нива на базиликсимаб надвишават 0,2 µg/ml (което трае обикновено до 4-6 седмици след прилагане). При спадане на концентрациите под това ниво, експресията на CD25 антигена се възвръща до нивата преди терапията за 1 до 2 седмици. Базиликсимаб не води до миелосупресия.

Клинични проучвания

Ефикасността на базиликсимаб при профилактика на отхвърляне на орган при *de novo* бъбречна трансплантация е показана в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. Резултатите от две пилотни 12-месечни многоцентрови проучвания (общо 722 пациенти), сравняващи базиликсимаб с плацебо, показват, че базиликсимаб, използван заедно с микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, значително намалява честотата на епизодите на остра реакция на отхвърляне в рамките на 6 (31% спрямо 45%, $p < 0,001$) и 12 (33% спрямо 48%, $p < 0,001$) месеца след трансплантацията. Липсват значими разлики между пациентите, лекувани с базиликсимаб и плацебо, по отношение преживяемостта на присадката след 6 и 12 месеца (на 12 месец 32 загуби на присадки при базиликсимаб (9%) и 37 загуби на присадки при плацебо (10%)). Честотата на остри епизоди на отхвърляне е значително по-ниска при пациентите, получаващи базиликсимаб и троен лекарствен имunosупресивен режим.

Резултатите от две многоцентрови двойно-слепи проучвания, сравняващи базиликсимаб с плацебо (общо 463 пациенти), показват, че базиликсимаб значително намалява честотата на остри епизоди на отхвърляне в рамките на 6 месеца след трансплантацията, когато се използва заедно с микроемулсионен циклоспорин, кортикостероиди, и азатиоприн (21% спрямо 35%) или микофенолат мофетил (15% спрямо 27%). Загуба на присадката за 6 месеца настъпва при 6% от пациентите, лекувани с базиликсимаб и 10% от пациентите, лекувани с плацебо. Профилът на нежеланите реакции се запазва сходен между двете групи.

При обобщения анализ на две петгодишни открити проучвания (общо 586 пациенти) комбинирания нива на преживяемост на присадката и пациентите, не се различават статистически за групите на базиликсимаб и плацебо. Продълженията на проучванията показват също, че пациентите, които имат остри епизоди на отхвърляне по време на първата година след трансплантацията, имат по-голям брой загуби на присадки и смъртни случаи за петгодишния период на проследяване в сравнение с пациентите, които нямат отхвърляне. Тези събития не се повлияват от базиликсимаб.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на базиликсимаб са изследвани в хода на две педиатрични проучвания.

Базиликсимаб е използван заедно с микроемулсионен циклоспорин и стероиди при едно неконтролирано проучване при 41 деца реципиенти на *de novo* бъбречни транспланти. Остри реакции на отхвърляне настъпват при 14,6% от пациентите за 6 месеца след трансплантацията, и при 24,3% за 12 месеца. Като цяло профилът на нежеланите реакции е в съответствие с общия клиничен опит при популацията от пациенти в детска възраст с бъбречна трансплантация и с профила при контролираните трансплантационни проучвания при възрастни.

12-месечно, рандомизирано, плацебо контролирано, двойно сляпо, многоцентрово проучване изследва приложението на базиликсимаб в комбинация с циклоспорин микроемулсия, микофенолат мофетил и стероиди при педиатрични реципиенти на бъбречни алографти. Първичната цел на проучването е да се демонстрира превъзходството на тази комбинация спрямо лечение с циклоспорин микроемулсия, микофенолат мофетил и стероиди за превенция на остро отхвърляне. От 202 пациенти 104 са рандомизирани на базиликсимаб, а 98 на плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност - времето до първия епизод на доказано с биопсия остро отхвърляне или неуспех на лечението, дефиниран като загуба на присадката, смърт или вероятно отхвърляне в рамките на първите 6 месеца след трансплантацията, са наблюдавани при 16,7% от пациентите на лечение с базиликсимаб и при 21,7% от пациентите на плацебо. Ако в първичната крайна точка за ефикасност се включат и граничните отхвърляния, то тогава процентите са съответно 26,0% и 23,9%, без да има статистически значима разлика между групите на лечение с базиликсимаб и плацебо (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Процентът на доказаните с биопсия остри отхвърляния е 9,4% в групата на базиликсимаб и 17,4% в групата на плацебо (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Ако се включат и граничните отхвърляния, процентите са съответно 20,8% и 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Цялостният профил на безопасност е подобен в двете групи. Честотата на нежеланите събития и характера на нежеланите събития са сравними между двете терапевтични групи и са очаквани на фона на провежданото лечение и подлежащите заболявания.

Имуногенност

От 339 пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с базиликсимаб и изследвани за антиидиотипни антитела, 4 (1,2%) развиват антиидиотипен антилялов отговор. В клинично проучване с 172 пациенти, получаващи базиликсимаб, честотата на човешки антимиши антитела (НАМА) при бъбречно трансплантирани пациенти, лекувани с базиликсимаб, е 2/138 при пациентите, които не са изложени на въздействието на муромонаб-CD3, и 4/34 при пациентите, които получават едновременно и муромонаб-CD3. Наличните клинични данни за използването на муромонаб-CD3 при пациенти, които са лекувани преди това с базиликсимаб, предполагат, че не е изключена възможността за последващо използване на муромонаб-CD3 или други миши анти-лимфоцитни лекарствени продукти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Проведени са фармакокинетични проучвания с прилагане на единични или многократни дози при възрастни пациенти, претърпели бъбречна трансплантация. Кумулативните дози са в интервала от 20 mg до 60 mg. Пиковите серумни концентрации след интравенозна инфузия на 20 mg за 30 минути е $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Съществува пропорционално нарастване на C_{max} и AUC от 20 mg до 60 mg, т.е. за изследвания обхват от единични дози. Обемът на разпределение в стационарно състояние е $8,6 \pm 4,1$ l. Разпространението и степента на разпределение в различни телесни пространства не са напълно изследвани. *In vitro* проучванията, използващи човешки тъкани показват, че базиликсимаб се свързва единствено към активираните лимфоцити и макрофаги/моноцити. Крайният полуживот е $7,2 \pm 3,2$ дни. Общият клирънс от организма е 41 ± 19 ml/час.

При възрастни пациенти не се наблюдава клинично значимо влияние на телесното тегло или пола върху обема на разпределение или клирънса. Полуживотът на елиминиране не се повлиява от възрастта, пола или расата.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на базиликсимаб е проучена при 39 деца с *de novo* бъбречни трансплантации. При бебетата и децата (възраст 1-11 години, n=25), обемът на разпределение в стационарно състояние е $4,8 \pm 2,1$ l, полуживотът е $9,5 \pm 4,5$ дни и клирънсът е 17 ± 6 ml/час. Обемът на разпределение и клирънсът са намалени с около 50% в сравнение с възрастните пациенти с бъбречна трансплантация. Параметрите за наличност в тази възрастова група не се повлияват в клинично значима степен от възрастта (1-11 години), телесното тегло (9-37 kg) или телесната повърхност ($0,44$ - $1,20$ m²). При подрастващите (възраст 12-16 години, n=14), обемът на разпределение в стационарно състояние е $7,8 \pm 5,1$ l, полуживотът е $9,1 \pm 3,9$ дни, а клирънсът е 31 ± 19 ml/час. Наличността при подрастващи е подобна на тази при възрастните пациенти с бъбречна трансплантация. Връзката между серумната концентрация и насищането на

рецепторите е проучена при 13 пациента и е подобна на тази, характерна за възрастните пациенти с бъбречна трансплантация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдава токсичност при интравенозно приложение на резус макаци на дози от 5 mg/kg базиликсимаб два пъти седмично за 4 седмици, последвани от 8-седмичен период на спиране на лечението или 24 mg/kg базиликсимаб седмично за 39 седмици, последвани от 13-седмичен период на спиране на лечението. При едно 39-седмично проучване, най-високата доза е равна приблизително на 1 000 пъти системната експозиция (AUC), наблюдавана при пациенти, получили препоръчаната клинична доза заедно със съпътстващата имуносупресивна терапия.

Не е наблюдавана токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност при Дългоопашати макаци след инжектиране на дози до 5 mg/kg базиликсимаб, приложени два пъти седмично по време на периода на органогенеза.

Не се наблюдава мутагенен потенциал *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Калиев дихидроген фосфат
Динариев фосфат безводен
Натриев хлорид
Захароза
Манитол (E421)
Глицин

Разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Прах: 3 години

Доказана е химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор за 24 часа при температура 2°C-8°C или за 4 часа при стайна температура (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

6.5 Данни за опаковката

Simulect прах

Безцветен флакон от стъкло тип I, със сива, покрита с флуорна смола, запушалка от бутилова гума, придържана от синя полипропиленова отчупваща се капачка, обкатена с алуминиева лента, съдържащ 10 mg базиликсимаб като прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

Разтворител

Безцветна стъклена ампула, стъкло тип I, съдържаща 5 ml вода за инжекции.

Simulect се доставя и във флакони, съдържащи 20 mg базиликсимаб.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

За приготвяне на инфузионен или инжекционен разтвор, изтеглете по асептичен начин 2,5 ml вода за инжекции от приложената ампула от 5 ml и прибавете тези 2,5 ml вода за инжекции по асептичен начин към флакона, съдържащ праха Simulect. Разклатете внимателно флакона, за да разтворите праха, като избягвате образуването на пяна. Препоръчва се след приготвяне, безцветния бистър до опалесциращ разтвор да бъде използван незабавно. Преди прилагане е необходимо приготвеният разтвор да се огледа за видими частици. При наличие на видими частици, разтворът не бива да се използва. След приготвяне на разтвора е доказана химическа и физическа стабилност в периода на използване за 24 часа при температура 2 С-8 С или за 4 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага времето и условията на съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя.

Изхвърлете приготвения разтвор, ако не бъде използван в рамките на 24 часа.

Приготвеният разтвор е изотоничен и може да бъде приложен като болус инжекция или разреден до обем от 25 ml или повече с физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на декстроза.

Тъй като липсват данни за съвместимостта на Simulect с други лекарствени продукти, предназначени за интравенозно приложение, Simulect не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти и трябва винаги да бъде прилаган чрез отделна инфузионна линия.

Съвместимостта с редица набори за инфузия е проверена.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/084/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 09/10/1998

Дата на последно подновяване: 09/10/2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава ежегодни периодични актуализирани доклади за безопасност.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН И 1 АМПУЛА КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simulect 20 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор
базиликсимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един флакон съдържа 20 mg базиликсимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също калиев дихидроген фосфат; динатриев фосфат безводен натриев хлорид;
захароза; манитол (E421); глицин.
Ампулата с разтворител съдържа 5 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Един флакон с 20 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Една ампула с 5 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте веднага след приготвяне на разтвора (химически и физически стабилен при температура от 2°C-8°C за 24 часа или при стайна температура за 4 часа).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/084/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Моля, отворете тук.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simulect 20 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
базиликсимаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА АМПУЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Simulect
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Вижте листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН И 1 АМПУЛА КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simulect 10 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор
базиликсимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един флакон съдържа 10 mg базиликсимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също калиев дихидроген фосфат; динатриев фосфат безводен натриев хлорид;
захароза; манитол (E421); глицин.
Ампулата с разтворител съдържа 5 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Един флакон с 10 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Една ампула с 5ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте веднага след приготвяне на разтвора (химически и физически стабилен при температура от 2°C-8°C за 24 часа или при стайна температура за 4 часа).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/084/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Моля, отворете тук.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simulect 10 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
базиликсимаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА АМПУЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Simulect
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Вижте листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Simulect 20 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор Базиликсимаб (Basiliximab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Simulect и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложен Simulect
3. Как ще Ви бъде приложен Simulect
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simulect
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SIMULECT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Simulect принадлежи към групата на лекарствата, наречени имunosупресори. Прилага се в болниците на възрастни, подрастващи и деца, които са претърпели бъбречна трансплантация. Имуносупресорите намаляват отговора на организма към всичко, което той възприема като “чуждо”, което включва и трансплантираните органи. Иммунната система на организма разпознава трансплантирания орган като чуждо тяло и се опитва да го отхвърли. Simulect действа като не позволява на имунните клетки да атакуват трансплантираните органи.

Ще Ви бъдат направени само две дози от Simulect. Те ще бъдат направени в болницата, във времето около операцията по повод трансплантацията. Simulect се прилага, за да се възпре организма Ви от отхвърляне на новия орган по време на първите 4 до 6 седмици след трансплантацията, периодът, когато вероятността за отхвърляне е най-голяма. Ще Ви бъдат приложени други лекарства, като микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, които да спомогнат за предпазване на новия Ви бъбрек през този период и след като напуснете болницата.

2. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН SIMULECT

Следвайте внимателно инструкциите на Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Не трябва да Ви се прилага Simulect

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към базиликсимаб или към някоя от останалите съставки на Simulect, изброени в точка 6 под “Какво съдържа Simulect”. Информирайте Вашия лекар, ако предполагате, че е възможно да сте имали алергични реакции към някоя от тези съставки в миналото.
- ако сте бременна или кърмите.

Обърнете специално внимание при употребата на Simulect

- ако преди това сте имали трансплантация, която е се е оказала неуспешна след кратък период от време или,

- ако преди това сте били в операционната зала за извършване на трансплантация, която в крайна сметка не е била направена.

В тези случаи е възможно да сте получили Simulect. Вашият лекар ще провери това и ще обсъди с Вас възможността за повторна терапия със Simulect.

Ако трябва да се ваксинирате, първо се посъветвайте с Вашия лекар.

Употреба на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Simulect може да бъде прилаган на хора в старческа възраст, но наличната информацията е ограничена. Вашият лекар ще обсъди това с Вас преди да Ви приложи Simulect.

Деца и юноши (на възраст от 1 до 17 години)

Simulect може да бъде прилаган на деца и подрастващи. Дозата за деца с тегло под 35 kg ще бъде по-малка от дозата, която обикновено се прилага при възрастни.

Бременност и кърмене

Много е важно да информирате Вашия лекар преди трансплантацията, ако сте бременна или мислите, че е възможно да сте бременна. Не трябва да Ви се прилага Simulect, ако сте бременна. Трябва да използвате подходящи методи за контрацепция по време на лечението и до 4 месеца след като сте получили последната доза на Simulect. Ако въпреки използваните контрацептивни мерки забременеете през този период, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Необходимо е също така да информирате Вашия лекар, ако кърмите. Simulect, може да увреди детето Ви. Не бива да кърмите след като Ви е приложен Simulect или до 4 месеца след прилагане на втората доза.

Посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Няма доказателства, които да показват, че Simulect има ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. КАК ЩЕ ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН SIMULECT

Simulect ще Ви бъде приложен само ако получавате нов бъбрек. Simulect се прилага двукратно, в болница, бавно през игла във вената Ви под формата на инфузия с продължителност 20-30 минути или като интравенозна инжекция с помощта на спринцовка.

Ако сте имали тежка алергична реакция към Simulect или усложнения след операцията, като например загуба на присадката, втората доза Simulect няма да Ви бъде направена.

Първата доза ще Ви бъде направена непосредствено преди операцията за трансплантация, а втората 4 дни след операцията.

Обичайна доза за възрастни

Обичайната доза за възрастни е 20 mg при всяка инфузия или инжекция.

Обичайна доза за деца или юноши (на възраст от 1 до 17 години)

- За деца и юноши с тегло 35 kg или повече, дозата на Simulect, приложена при всяка инфузия или инжекция е 20 mg.
- За деца и юноши с тегло под 35 kg, дозата на Simulect, приложена при всяка инфузия или инжекция е 10 mg.

Ако сте получили повече от необходимата доза Simulect

Не се очаква предозирането на Simulect да предизвиква преки нежелани реакции, но може да отслаби имунната Ви система за дълъг период от време. Вашият лекар ще Ви наблюдава за всякакви реакции от страна на имунната система и ще ги лекува, ако се наложи.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Simulect може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, ако имате неочаквани симптоми докато приемате Simulect, или в периода от 8 седмици след това, дори ако не мислите, че могат да бъдат свързани с лекарството.

Има съобщения за внезапна поява на тежки алергични реакции при пациенти, лекувани със Simulect. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите внезапна поява на алергия като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, учестена сърдечна дейност, замаяност, прималяване, недостиг на въздух, кихане, хриптене или затруднено дишане, силно намаляване на количеството на отделената урина или висока температура и грипоподобни симптоми.

При възрастни, най-често съобщаваните нежелани реакции са запек, гадене, диария, увеличаване на телесното тегло, главоболие, болка, подуване на ръцете, глезените или ходилата, високо кръвно налягане, анемия, промени в химичните кръвни показатели (напр. калий, холестерол, фосфати, креатинин), усложнения на хирургичната рана и различни по вид инфекции.

При деца най-често съобщаваните странични ефекти са запек, повишен растеж на нормална коса, течаш или запушен нос, висока температура, високо кръвно налягане и различни по вид инфекции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SIMULECT

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Simulect

- Активното вещество е: базиликсимаб. Всеки флакон съдържа 20 mg базиликсимаб.
- Другите съставки са: калиев дихидроген фосфат; динатриев фосфат, безводен; натриев хлорид; захароза; манитол (E421); глицин.

Как изглежда Simulect и какво съдържа опаковката

Simulect се намира под формата на прах в безцветен, стъклен флакон, съдържащ 20 mg базиликсимаб. Доставка се в опаковка с безцветна, стъклена ампула, съдържаща 5 ml стерилна вода за инжекции. Този разтворител се използва за разтваряне на праха преди да Ви бъде приложен.

Simulect е наличен също във флакони с 10 mg базиликсимаб.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ИНСТРУКЦИИ ЗА РАЗТВАРЯНЕ И ПРИЛАГАНЕ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Simulect не трябва да се прилага, ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имunosупресивна терапия.

За приготвяне на инфузионен или инжекционен разтвор прибавете, като използвате асептична техника, 5 ml вода за инжекции от приложената ампула във флакона, съдържащ праха Simulect. Разклатете внимателно флакона, за да разтворите праха, като избягвате образуването на пяна. Препоръчва се след приготвяне, безцветният бистър до опалесциращ разтвор да бъде използван незабавно. Преди прилагане е необходимо приготвеният разтвор да се огледа за видими частици. При наличие на видими частици, разтворът не бива да се използва. След приготвяне на разтвора химична и физична стабилност се наблюдава за 24 часа при температура 2°C - 8°C или за 4 часа на стайна температура. Изхвърлете приготвения разтвор, ако не бъде използван в рамките на посоченото време. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага времето и условията на съхранение преди употребата му са отговорност на потребителя.

Приготвеният разтвор се прилага под формата на интравенозна инфузия за период от 20 до 30 минути или като болус инжекция. Приготвеният разтвор е изотоничен. За инфузия, приготвеният разтвор трябва да бъде разреден до обем от 50 ml или повече с физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на декстроза. Първата доза трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантационната хирургия, а втората доза 4 дни след трансплантацията. **Втората доза не трябва да бъде прилагана ако настъпят тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или загуба на присадката.**

Тъй като няма налични данни за съвместимостта на Simulect с други вещества за интравенозно приложение, Simulect не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти/вещества и трябва винаги да бъде прилаган чрез отделна инфузионна линия.

Проверена е съвместимостта със следните набори за инфузия:

Инфузионен сак

- Baxter минисак с NaCl 0,9%

Инфузионни системи

- Luer Lock™, H. Noolens
- Стерилна система за интравенозно приложение с вентил, Abbott
- Инфузионна система, Codan
- Infusomat™, Braun
- Инфузор R 87 плюс, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott
- Основна система с вентил, Baxter
- Устройство Flashball, Baxter
- Основна система за приложение с вентил, Imed

Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Simulect 10 mg прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор Базиликсимаб (Basiliximab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Simulect и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложен Simulect
3. Как ще Ви бъде приложен Simulect
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simulect
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SIMULECT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Simulect принадлежи към групата на лекарствата, наречени имunosупресори. Прилага се в болниците на възрастни, подрастващи и деца, които са претърпели бъбречна трансплантация. Имunosупресорите намаляват отговора на организма към всичко, което той възприема като “чуждо”, което включва и трансплантираните органи. Иммунната система на организма разпознава трансплантирания орган като чуждо тяло и се опитва да го отхвърли. Simulect действа като не позволява на имунните клетки да атакуват трансплантираните органи.

Ще Ви бъдат направени само две дози от Simulect. Те ще бъдат направени в болницата, във времето около операцията по повод трансплантацията. Simulect се прилага, за да се възпре организмът Ви от отхвърляне на новия орган по време на първите 4 до 6 седмици след трансплантацията, периодът, когато вероятността за отхвърляне е най-голяма. Ще Ви бъдат приложени други лекарства, като микроемулсионен циклоспорин и кортикостероиди, които да спомогнат за предпазване на новия Ви бъбрек през този период и след като напуснете болницата.

2. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН SIMULECT

Следвайте внимателно инструкциите на Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Не трябва да Ви се прилага Simulect

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към базиликсимаб или към някоя от останалите съставки на Simulect, изброени в точка 6 под “Какво съдържа Simulect”. Информирайте Вашия лекар, ако предполагате, че е възможно да сте имали алергични реакции към някоя от тези съставки в миналото.
- ако сте бременна или кърмите.

Обърнете специално внимание при употребата на Simulect

- ако преди това сте имали трансплантация, която е се е оказала неуспешна след кратък период от време или,

- ако преди това сте били в операционната зала за извършване на трансплантация, която в крайна сметка не е била направена.

В тези случаи е възможно да сте получили Simulect. Вашият лекар ще провери това и ще обсъди с Вас възможността за повторна терапия със Simulect.

Ако трябва да се ваксинирате, първо се посъветвайте с Вашия лекар.

Употреба на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Simulect може да бъде прилаган на хора в старческа възраст, но наличната информацията е ограничена. Вашият лекар ще обсъди това с Вас преди да Ви приложи Simulect.

Деца и юноши (на възраст от 1 до 17 години)

Simulect може да бъде прилаган на деца и подрастващи. Дозата за деца с тегло под 35 kg ще бъде по-малка от дозата, която обикновено се прилага при възрастни.

Бременност и кърмене

Много е важно да информирате Вашия лекар преди трансплантацията, ако сте бременна или мислите, че е възможно да сте бременна. Не трябва да Ви се прилага Simulect, ако сте бременна. Трябва да използвате подходящи методи за контрацепция по време на лечението и до 4 месеца след като сте получили последната доза на Simulect. Ако въпреки използваните контрацептивни мерки забременеете през този период, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Необходимо е също така да информирате Вашия лекар, ако кърмите. Simulect, може да увреди детето Ви. Не бива да кърмите след като Ви е приложен Simulect или до 4 месеца след прилагане на втората доза.

Посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Няма доказателства, които да показват, че Simulect има ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. КАК ЩЕ ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН SIMULECT

Simulect ще Ви бъде приложен само ако получавате нов бъбрек. Simulect се прилага двукратно, в болница, бавно през игла във вената Ви под формата на инфузия с продължителност 20-30 минути или като интравенозна инжекция с помощта на спринцовка.

Ако сте имали тежка алергична реакция към Simulect или усложнения след операцията, като например загуба на присадката, втората доза Simulect няма да Ви бъде направена.

Първата доза ще Ви бъде направена непосредствено преди операцията за трансплантация, а втората 4 дни след операцията.

Обичайна доза за деца или юноши (на възраст от 1 до 17 години)

- За деца и юноши с тегло под 35 kg, дозата на Simulect, приложена при всяка инфузия или инжекция е 10 mg
- За деца и юноши с тегло 35 kg или повече, дозата на Simulect, приложена при всяка инфузия или инжекция е 20 mg.

Обичайна доза за възрастни

Обичайна доза за възрастни е 20 mg при всяка инфузия или инжекция.

Ако сте получили повече от необходимата доза Simulect

Не се очаква предозирането на Simulect да предизвиква преки нежелани реакции, но може да отслаби имунната Ви система за дълъг период от време. Вашият лекар ще Ви наблюдава за всякакви реакции от страна на имунната система и ще ги лекува, ако се наложи.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Simulect може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, ако имате неочаквани симптоми докато приемате Simulect, или в периода от 8 седмици след това, дори ако не мислите, че могат да бъдат свързани с лекарството.

Има съобщения за внезапна поява на тежки алергични реакции при пациенти, лекувани със Simulect. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите внезапна поява на алергия като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, учестена сърдечна дейност, замаяност, примаяване, недостиг на въздух, кихане, хриптене или затруднено дишане, силно намаляване на количеството на отделената урина или висока температура и грипоподобни симптоми.

При деца най-често съобщаваните странични ефекти са запек, повишен растеж на нормална коса, течаш или запушен нос, висока температура, високо кръвно налягане и различни по вид инфекции.

При възрастни, най-често съобщаваните нежелани реакции са запек, гадене, диария, увеличаване на телесното тегло, главоболие, болка, подуване на ръцете, глезените или ходилата, високо кръвно налягане, анемия, промени в химичните кръвни показатели (напр. калий, холестерол, фосфати, креатинин), усложнения на хирургичната рана и различни по вид инфекции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SIMULECT

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Simulect

- Активното вещество е: базиликсимаб. Всеки флакон съдържа 10 mg базиликсимаб.
- Другите съставки са: калиев дихидроген фосфат; динатриев фосфат, безводен; натриев хлорид; захароза; манитол (E421); глицин.

Как изглежда Simulect и какво съдържа опаковката

Simulect се намира под формата на прах в безцветен стъклен флакон, съдържащ 10 mg базиликсимаб. Доставка се в опаковка с безцветна стъклена ампула, съдържаща 5 ml стерилна вода за инжекции. 2,5ml от стерилната вода се използват за разтваряне на праха преди да Ви бъде приложен.

Simulect е наличен също във флакони с 20 mg базиликсимаб.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ИНСТРУКЦИИ ЗА РАЗТВАРЯНЕ И ПРИЛАГАНЕ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Simulect 10 mg не трябва да се прилага, ако не е напълно сигурно, че пациентът ще получи присадката и съпътстващата имunosупресивна терапия.

За приготвяне на инфузионен или инжекционен разтвор, изтеглете по асептичен начин 2,5 ml вода за инжекции от приложената ампула от 5 ml и прибавете тези 2,5 ml вода за инжекции по асептичен начин към флакона, съдържащ праха Simulect. Разклатете внимателно флакона, за да разтворите праха, като избягвате образуването на пяна. Препоръчва се след приготвяне, безцветният бистър до опалесциращ разтвор да бъде използван незабавно. Преди прилагане е необходимо приготвеният разтвор да се огледа за видими частици. При наличие на видими частици, разтворът не бива да се използва. След приготвяне на разтвора химична и физична стабилност се наблюдава за 24 часа при температура 2°C - 8°C или за 4 часа при стайна температура. Изхвърлете приготвения разтвор, ако не бъде използван в рамките на посоченото време. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага времето и условията на съхранение преди употребата му са отговорност на потребителя.

Приготвеният разтвор се прилага под формата на интравенозна инфузия за период от 20 до 30 минути или като болус инжекция. Приготвеният разтвор е изотоничен. За инфузия, приготвеният разтвор трябва да бъде разреден до обем от 25 ml или повече с физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на декстроза. Първата доза трябва да бъде приложена в интервала от 2 часа преди трансплантационната хирургия, а втората доза 4 дни след трансплантацията. **Втората доза не трябва да бъде прилагана ако настъпят тежки реакции на свръхчувствителност спрямо Simulect или загуба на присадката.**

Тъй като няма налични данни за съвместимостта на Simulect с други вещества за интравенозно приложение, Simulect не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти/вещества и трябва винаги да бъде прилаган чрез отделна инфузионна линия.

Проверена е съвместимостта със следните набори за инфузия:

Инфузионен сак

- Baxter минисак с NaCl 0,9%

Инфузионни системи

- Luer Lock™, H. Noolens
- Стерилна система за интравенозно приложение с вентил, Abbott
- Инфузионна система, Codan
- Infusomat™, Braun
- Инфузор R 87 плюс, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott
- Основна система с вентил, Baxter
- Устройство Flashball, Baxter
- Основна система за приложение с вентил, Imed

Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.