

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Simulect<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20mg/5ml**

***pakovanje: ukupno 1 bočica sa praškom (20mg) i 1 ampula sa rastvaračem (5ml)***

**Proizvođač: Novartis Pharma Stein AG, Švajcarska**

**Adresa: Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Švajcarska**

**Podnosilac zahteva: Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd**

**Adresa: Bul. Zorana Đinđića 71/VI/18, 11070 Beograd**

## 1. IME LEKA

Simulect<sup>®</sup>, 20mg/5ml, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

INN: baziliksimumab

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica leka Simulect sadrži 20 mg baziliksimumaba\*.

Jedna ampula sa rastvaračem sadrži: 5 ml vode za injekcije koja je predviđena za rastvaranje.

Jedan mililitar rekonstituisanog rastvora sadrži 4 mg baziliksimumaba.

\*Baziliksimumab je ljudsko/murinsko monoklonsko himersko antitelo, koje je usmereno na interleukin-2 receptor u alfa lancu (CD25 antigen), proizvedeno u mijelomskim ćelijama miša rekombinantnom DNK tehnologijom.

Pomoćne supstance: manitol, kalijum-dihidrogen fosfat.

Za ostale pomoćne supstance videti 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak je bele boje.

Rastvarač je bistar bezbojan rastvor, bez mirisa i ukusa.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Simulect je indikovano za profilaksu akutnog odbacivanja organa kod *de novo* alogениh transplantacija bubrega kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (1-17 godina)(videti odeljak 4.2). Treba ga koristiti istovremeno sa ciklosporinom za mikroemulziju i kortikosteroidnim imunosupresivima kod pacijenata sa koncentracijom reaktivnih antitela (PRA -panel reactive antibodies) manjom od 80%, ili u trostrukom protokolu održavanja imunosupresije koji sadrži ciklosporin za mikroemulziju, kortikosteroide, i ili azatioprin ili mikofenolat mofetil.

### 4.2. Doziranje i način primene

Simulect treba da propisuje lekar koji ima iskustva u primeni imunosupresivne terapije koja prati transplantaciju organa. Simulect treba primeniti pod nadzorom kvalifikovanog medicinskog osoblja.

Simulect se **ne sme** davati osim ako nije apsolutno sigurno da će pacijent primiti graft i istovremenu imunosupresiju.

Simulect se koristi istovremeno sa ciklosporinom za mikroemulziju i na kortikosteroidima baziranoj  
Broj rešenja: 515-01-6980-10-001 od 25.08.2011 za lek Simulect<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 1x20mg + 1x5ml

---

imunosupresiji. Može se koristiti i u trostrukom protokolu održavanja imunosupresije koji sadrži ciklosporin za mikroemulziju, kortikosteroide, i ili azatioprin ili mikofenolat mofetil.

### Preporučene doze

#### *Odrasli*

Standardna ukupna doza je 40 mg, podeljena u dve doze, svaka od 20 mg.

Prvu dozu od 20 mg treba dati u roku dva sata pre hirurške transplantacije. Drugu dozu od 20 mg treba dati 4 dana nakon transplantacije. Treba obustaviti davanje druge doze ukoliko se pojavi teška reakcija preosetljivosti na Simulect ili post-operativna komplikacija kao što je gubitak grafta (videti odeljak 4.4).

#### *Deca i adolescenti (1-17 godina)*

Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju manje od 35 kg preporučena ukupna doza je 20 mg, daje se u dve podeljene doze od po 10 mg. Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju 35 kg ili više, preporučena doza je kao doza za odrasle, odnosno ukupna doza je 40 mg, podeljena u dve jednake doze od po 20 mg.

Prvu dozu treba dati u roku dva sata pre hirurške transplantacije. Drugu dozu treba dati 4 dana nakon transplantacije. Treba obustaviti davanje druge doze ukoliko se javi teška reakcija preosetljivosti na Simulect ili post-opreativna komplikacija kao što je gubitak grafta (videti odeljak 4.4).

#### *Stariji ( $\geq 65$ godina)*

Dostupni su ograničeni podaci o primeni leka Simulect kod starijih, ali ne postoje dokazi da stariji pacijenti zahtevaju drugačije doziranje od mlađih odraslih pacijenata.

### Način primene

Rastvoreni Simulect može se davati bilo kao intravenska bolus injekcija ili kao intravenska infuzija tokom 20-30 minuta.

Za informacije o rastvaranju leka Simulect videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu (videti odeljak 6.1).

Trudnoća i laktacija (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

---

Pacijente koji primaju Simulect treba zbrinjavati na odeljenjima koja su opremljena adekvatnom laboratorijskom opremom, osobljem i opremom za odgovarajuću medicinsku negu, uključujući i neophodne lekove za terapiju teških reakcija preosetljivosti.

Imunosupresivni protokoli koji uključuju kombinaciju lekova povećavaju osetljivost na infekcije, uključujući oportunističke infekcije, infekcije sa fatalnim ishodom i sepsu; rizik se povećava sa potpunom imunosupresijom.

Simulect se **ne sme** davati osim ako nije apsolutno sigurno da će pacijent primiti graft i istovremenu imunosupresiju.

#### Preosetljivost

Teške akutne (u periodu kraćem od 24 sata) reakcije preosetljivosti uočene su i kod pacijenata koji su inicijalno izloženi leku Simulect, i kod ponovnog izlaganja u daljem toku terapije. Ovo uključuje anafilaktoidni tip reakcija kao što su urtikarija, svrab, kijanje, hipotenzija, tahikardija, dispnea, bronhospazam, plućni edem i respiratorna insuficijencija. Prijavljivanje ovakvih reakcija je retko kod pacijenata koji primaju Simulect (< 1/1000 pacijenata). Ukoliko se javi teška reakcija preosetljivosti, terapija lekom Simulect se mora trajno prekinuti i ne sme se dati više nijedna doza. Treba biti oprezan kod pacijenata koji su prethodno primili Simulect, i ponovo ga primaju u daljem toku terapije. Postoje brojni dokazi da je podgrupa pacijenata pod većim rizikom od razvoja reakcija preosetljivosti. Ovo su pacijenti kod kojih je, posle početne terapije lekom Simulect, istovremena imunosupresija prevremeno prekinuta, zbog na primer, odbacivanja transplantata ili ranog gubitka grafta. Akutne reakcije preosetljivosti uočene su kod ponovnog davanja leka Simulect prilikom kasnijih transplantacija kod nekih od ovih pacijenata.

Pacijenti sa transplantatom koji primaju protokol imunosupresije koji uključuje kombinaciju sa ili bez baziliksimumaba imaju povećan rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja (LPP)(kao što je limfom) i oportunističkih infekcija (kao što je citomegalovirus, CMV). Ukupnom analizom, dve petogodišnje proširene studije, nije pronađena razlika u incidenci maligniteta i LPP između imunosupresivnih protokola sa ili bez kombinacije sa baziliksimumabom (videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (39mg) kalijuma po dozi, što odgovara esencijalnom „slobodnom kalijumu“.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma po dozi, što odgovara esencijalnom „slobodnom natrijumu“.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

S obzirom da je baziliksimumab imunoglobulin, ne očekuje se metabolička interakcija sa lekovima.

Osim ciklosporina za mikroemulzije, steroida, azatioprina i mikofenolat mofetila, drugi lekovi koji se

Broj rešenja: 515-01-6980-10-001 od 25.08.2011 za lek Simulect®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 1x20mg + 1x5ml

---

istovremeno rutinski daju kod transplantacije organa, davani su u kliničkim ispitivanjima i nisu doveli do porasta broja neželjenih reakcija. U lekove koji se istovremeno daju uključeni su sistemski antivirusni, antibakterijski i antimikotični lekovi, analgetici, antihipertenzivni lekovi kao što su beta-blokatori ili blokatori kalcijumovih kanala, i diuretici.

Odgovori humanih antimurinskih antitela (HAMA) su prijavljeni kod 172 pacijenta lečenih baziliksimumom u kliničkoj studiji, bez predviđenih vrednosti za kliničku tolerabilnost. Incidenca je 2/138 kod pacijenata koji nisu primili muromonab-CD3 (OKT3) i 4/34 kod pacijenata koji su istovremeno primili muromonab-CD3. Primena baziliksimuma ne isključuje kasniju terapiju sa murinskim antilimfocitnim antitelima.

U originalnim studijama faze III tokom prvih 3 meseca posle transplantacije, 14% pacijenata u grupi sa baziliksimumom i 27% pacijenata u placebo grupi imalo je epizodu akutnog odbacivanja lečenu terapijom antitelima (OKT 3 ili antitimocitni globulin/antilimfocitni globulin (ATG/ALG)), bez porasta broja neželjenih reakcija ili infekcije u grupi sa baziliksimumom u poređenju sa placeboom.

U tri kliničke studije ispitivana je primena baziliksimuma u kombinaciji sa trostrukim terapijskim protokolom koji je uključivao ili azatioprin ili mikofenolat mofetil. Ukupni klirens baziliksimuma je smanjen za prosečnih 22% kada je azatioprin dodat protokolu koji se sastoji iz ciklosporina za mikroemulziju i kortikosteroida. Ukupni klirens baziliksimuma je smanjen za prosečnih 51% kada je mikofenolat mofetil dodat protokolu koji se sastoji iz ciklosporina za mikroemulziju i kortikosteroida. Primena baziliksimuma u trojnom terapijskom protokolu koji uključuje azatioprin ili mikofenolat mofetil nije dovela do porasta broja neželjenih reakcija ili infekcija u grupi sa baziliksimumom u poređenju sa placeboom (videti odeljak 4.8).

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

Simulect je kontraindikovano u trudnoći i laktaciji (videti odeljak 4.3). Baziliksimum ima potencijalno opasne imunosupresivne efekte u odnosu na gestacioni tok i dojeno novorođenče koje je izloženo baziliksimumu iz mleka majke. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasna kontraceptivna sredstva i do 16 nedelja posle terapije.

Ne postoje dostupni podaci iz studija na ljudima ili životinjama koji se odnose na izlučivanje baziliksimuma u humano mleko. Ipak, na osnovu osobina baziliksimuma koje su kao i kod IgG1, treba očekivati izlučivanje u mleko. Zbog toga treba izbegavati dojenje.

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Nisu izvedene studije o efektima na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Baziliksimumab je ispitivan u četiri randomizovane, dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije kod pacijenata kod koji su primili bubrežni transplantat kao indukcionni lek u kombinaciji sa sledećim imunosupresivnim protokolom: ciklosporin za mikroemulziju i kortikosteroidi u dve studije (346 i 380 pacijenata); ciklosporin za mikroemulziju, azatioprin i kortikosteroidi u jednoj studiji (340 pacijenata) i ciklosporin za mikroemulziju, mikofenolat mofetil i kortikosteroidi u drugoj studiji (123 pacijenta). Bezbednosni podaci kod pedijatrijskih pacijenata dobijeni su iz otvorene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije kod primalaca bubrežnog transplantata (41 pacijent).

*Incidencija neželjenih reakcija:* U gore opisane četiri placebo-kontrolisane studije, obrazac pojave neželjenih reakcija kod 590 pacijenata lečenih preporučenom dozom baziliksimumaba, bio je uporediv sa onim koji je zabeležen kod 595 pacijenata na placebo. Između ukupnih incidenca neželjenih reakcija vezanih za terapiju kod svih pacijenata, u pojedinačnim studijama, nije bila značajne razlike u grupi sa baziliksimumabom (7,1%-40%) u odnosu na grupu sa placebo (7,6%-39%).

#### Odrasli pacijenti

Najčešće prijavljivane (>20%) neželjene reakcije posle dvostruke ili trostruke terapije u obe terapijske grupe (baziliksimumab vs. placebo) su konstipacija, infekcije urinarnog trakta, bolovi, mučnina, periferni otok, hipertenzija, anemija, glavobolja, hiperkalemija, hiperholesterolemija, komplikacija hirurške rane, povećanje težine, povećanje serumskog kreatinina, hipofosfatemija, dijareja i infekcija gornjeg respiratornog trakta.

#### Pedijatrijski pacijenti

Najčešće prijavljivane (>20%) neželjene reakcije posle dvostruke terapije u obe grupe (<35 kg vs. ≥ 35 kg telesne težine) su infekcije urinarnog trakta, hipertrihoza, rinitis, groznica, hipertenzija, infekcija gornjeg respiratornog trakta, virusna infekcija, sepsa i konstipacija.

#### *Incidencija malignih neoplazmi*

Ukupna incidenca maligniteta kod svih pacijenata u pojedinačnim studijama bila je slična između baziliksimumaba i poredbenih terapijskih grupa. Generalno, limfom/limfoproliferativna bolest javljali su se kod 0,1% (1/701) pacijenata u grupi sa baziliksimumabom, u poređenju sa 0,3% (2/595) pacijenata u grupi sa placebo, u oba slučaja u kombinaciji sa dvostrukom ili trostrukom imunosupresivnom terapijom. Drugi maligniteti nađeni su kod 1,0% (7/701) pacijenata u grupi sa baziliksimumabom, u poređenju sa 1,2% (7/595) pacijenata u grupi sa placebo. U ukupnoj analizi dve petogodišnje proširene studije, utvrđena je jednaka incidenca pojave limfoproliferativnih bolesti i maligniteta između baziliksimumaba 7% (21/295) i placebo 7% (21/295) (videti odeljak 4.4).

#### *Incidencija infektivnih epizoda*

Ukupna incidenca i profil virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija kod pacijenata lečenih baziliksimumabom ili placebo u kombinaciji sa dvostrukom ili trostrukom imunosupresivnom terapijom bila je uporediva između dve grupe. Ukupna incidenca infekcija je 75,9% u grupi sa baziliksimumabom i 75,6% u grupi sa placebo i incidenca teških infekcija je 26,1%, odnosno 24,8%. Incidenca CMV infekcija slična je u obe grupe (14,6% vs. 17,3%), nakon ili dvostrukog ili trostrukog terapijskog protokola (videti odeljak 4.4).

Incidenca i uzroci smrti posle dvostruke ili trostruke terapije su bili slični u grupama sa baziliksimumabom (2,9%) i placebo (2,6%), sa infekcijama kao najčešćim uzrokom smrti kod obe terapijske grupe

Broj rešenja: 515-01-6980-10-001 od 25.08.2011 za lek Simulect®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 1x20mg + 1x5ml

(baziliksimumab=1,3%, placebo=1,4%). U ukupnoj analizi dve petogodišnje proširene studije, incidenca i uzrok smrti ostali su slični za obe terapijske grupe (baziliksimumab 15%, placebo 11%), uz primarni uzrok smrti vezan za kardiološke poremećaje (baziliksimumab 5%, placebo 4%).

#### Post-marketingne neželjene reakcije

Hipersenzitivne/anafilaktoidne reakcije kao što su osip, urtikarija, kihanje, zviždanje u grudima, bronhospazam, plućni edem, srčana insuficijencija, respiratorna insuficijencija i sindrom kapilarne propustljivosti (videti odeljak 4.4), i sindrom oslobađanja citokina prijavljeni su u post-marketingnom iskustvu sa lekom Simulect. Učestalost je nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim studijama baziliksimumab je davan ljudima u pojedinačnoj dozi do 60mg i višestrukim dozama do 150 mg duže od 24 dana bez akutnih neželjenih reakcija.

Za informacije o prekliničkoj toksikologiji videti odeljak 5.3.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Inhibitori interleukina

**ATC kod:** L04AC02

##### Mehanizam dejstva

Baziliksimumab je ljudsko/murinsko monoklonsko himersko antitelo (IgG<sub>1k</sub>), koje je usmereno na interleukin-2 receptor u alfa lancu (CD25 antigen), koji se ekspresuje na površini T limfocita, kao odgovor na antigeno izazivanje. Baziliksimumab se sa visokim afinitetom ( $K_D$ -vrednost 0,1nM) specifično vezuje za CD 25 antigen na aktiviranim T limfocitima sa ekspresijom visokog afiniteta za receptor interleukina-2 (IL-2R), sprečavajući time vezivanje interleukina-2, što je kritični signal za proliferaciju T ćelija u ćelijskom imunom odgovoru koji učestvuje u odbacivanju alografta. Potpuno i stabilno blokiranje interleukin-2 receptora održava se sve dok nivoi baziliksimumaba u serumu prelaze 0,2 mikrograma/ml (obično 4-6 nedelja posle primanja). Kako koncentracije padaju ispod ovog nivoa, ekspresija CD25 antigena vraća se na preterapijske vrednosti u toku 1-2 nedelje. Baziliksimumab ne izaziva mijelosupresiju.

##### Kliničke studije

Efikasnost baziliksimumaba u profilaksi odbacivanja organa kod *de novo* bubrežnih transplantacija prikazana je u dvostruko-slepim, placebo kontrolisanim studijama. Rezultati poređenja baziliksimumaba i placeba u dve pivotalne, dvanaestomesečne, multicentrične studije (ukupno 722 pacijenta) pokazali su da baziliksimumab, kada se primenjuje istovremeno sa ciklosporinom za mikroemulziju i kortikosteroidima, značajno smanjuje incidencu epizoda akutnog odbacivanja za 6 (31% vs. 45%  $p<0,001$ ) i 12 meseci (33. % vs. 48%  $p<0,001$ ) nakon transplantacije. Nije uočena značajna razlika između pacijenata lečenih baziliksimumabom i placebom u održanju grafta nakon 6 i 12 meseci (posle 12 meseci 32 gubitka grafta kod baziliksimumaba (9%) i 37 gubitaka

---

grafta kod placebo (10%)). Incidenca epizoda akutnog odbacivanja bila je znatno manja kod pacijenata koji su primali baziliksimumab i trostruki protokol imunosupresije.

Rezultati dve multicentrične, dvostruko-slepe studije, u kojima je poređen baziliksimumab sa placebom (ukupno 463 pacijenta) pokazali su da baziliksimumab značajno smanjuje incidencu epizoda akutnog odbacivanja u toku 6 meseci posle transplantacije, kada je korišćen istovremeno sa ciklosporinom za mikroemulziju, kortikosteroidima, i ili azatioprinom (21% vs. 35%), ili mikofenolat mofetilom (15% vs. 27%). Gubitak grafta javio se kod 6% pacijenata na baziliksimumabu i kod 10% pacijenata na placebo u toku 6 meseci. Profil neželjenih reakcija ostao je uporediv između terapijskih grupa.

U ukupnoj analizi dve petogodišnje otvorene proširene studije (ukupno 586 pacijenata), kombinovane stope održanja grafta i preživljavanja pacijenata nisu bile značajno različite između grupa na baziliksimumabu i placebo. Proširene studije takođe su pokazale da je kod pacijenata koji su imali epizodu akutnog odbacivanja tokom prve godine nakon transplantacije, došlo i do više gubitaka graftova i slučajeva smrti tokom petogodišnjeg perioda praćenja, u odnosu na pacijente koji nisu imali odbacivanje. Na ove događaje nije uticao baziliksimumab.

### ***Pedijatrijska populacija***

#### Efikasnost i bezbednost baziliksimumaba su procenjivani u dve pedijatrijske studije

Baziliksimumab je davan istovremeno sa ciklosporinom za mikroemulziju i steroidima u nekontrolisanoj studiji kod 41 pedijatrijskog *de novo* recipijenta bubrežnog transplantata. Akutno odbacivanje javilo se kod 14,6% pacijenata 6 meseci nakon transplantacije i kod 24,3% nakon 12 meseci. Uopšteno, profil neželjenih reakcija je bio u skladu sa opštim kliničkim iskustvom u populaciji pedijatrijskih pacijenata sa bubrežnim transplantatom i sa profilom u kontrolisanim studijama transplantacija kod odraslih.

Baziliksimumab je ispitivan u 12-mesečnoj, randomizovanoj, placebo- kontrolisanoj, dvostruko-slepoj, multicentričnoj studiji u kombinaciji sa ciklosporinom za mikroemulziju, mikofenolat- mofetilom i steroidima kod pedijatrijskih pacijenata koji su primili bubrežni alograft. Primarni cilj studije je bio da demonstrira superiornost ove kombinacije u odnosu na lečenje sa ciklosporinom za mikroemulziju, mikofenolat mofetilom i steroidima u prevenciji akutnog odbacivanja. Od 202 pacijenta, 104 pacijenta su randomizacijom bila na terapiji baziliksimumabom a 98 na placebo. Primarni parametar efikasnosti bio je vreme do ispoljavanja prve epizode biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja organa (BPAR-biopsy-proven acute rejection), neuspeha terapije definisanog kao gubitak grafta, smrt ili pretpostavljeno odbacivanje u periodu prvih 6 meseci nakon transplantacije, što se dogodilo u 16,7% pacijenata u baziliksimumab grupi i kod 21,7% u placebo grupi. Kada su granični slučajevi odbacivanja bili uključeni u primarni parametar efikasnosti, stopa BPAR-a je bila 26% u baziliksimumab grupi odnosno 23,9% kod placebo, bez statistički značajne razlike između baziliksimumab i placebo grupe. (HR:1,04, 90% CI: {0,64; 1,68}). Stopa BPAR-a je bila 9,4 % u baziliksimumab grupi a 17,4 % u placebo grupi (HR:0,50, 90% CI: {0,25; 0,99}).

Kada su granični slučajevi odbacivanja bili uključeni, stope su bile 20,8% kod pacijenata u baziliksimumab grupi i 19,6% u placebo grupi (HR:1,01, 90% CI: {0,59; 1,72}). Ukupan bezbedonosni profil je bio sličan u obe grupe. Stopa učestalosti neželjenih događaja i profili neželjenih dejstava između dve grupe bili su uporedivi i očekivani za terapijski režim i osnovno oboljenje.

Broj rešenja: 515-01-6980-10-001 od 25.08.2011 za lek Simulect<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 1x20mg + 1x5ml

---



### *Imunogenost*

Od 339 pacijenata sa bubrežnim transplantatom, na terapiji baziliksimumabom i testiranim na anti-idiotipska antitela, 4 pacijenta (1,2%) je razvilo odgovor anti-idiotipskih antitela. U kliničkoj studiji sa 172 pacijenta koji su primali baziliksimumab, incidenca pojave humanih anti-murinskih antitela (HAMA) kod pacijenata sa bubrežnim transplantatom lečenih baziliksimumabom, bila je 2/138 kod pacijenata koji nisu bili izloženi muromonab-CD3, i 4/34 pacijenata koji su istovremeno primili muromonab-CD3. Dostupni klinički podaci u vezi sa primenom muromonab-CD3 kod pacijenata prethodno lečenih baziliksimumabom, ukazuju da kasnija primena muromonab-CD3 ili drugih murinskih anti-limfocitnih antitela nije isključena.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Odrasli

Kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega sprovedene su farmakokinetičke studije pojedinačne doze i višestrukih doza. Kumulativne doze su bile od 20 mg do 60 mg. Pik koncentracije u serumu posle intravenske infuzije 20mg više od 30 minuta je  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. Postoji proporcionalni porast u  $C_{max}$  i PIK od 20 mg do 60 mg, što je opseg testiranja primanja pojedinačne doze. Volumen raspodele u ravnotežnom stanju je  $8,6 \pm 4,1$  L. Obim i stepen raspodele u različitim telesnim prostorima nisu potpuno proučeni. *In vitro* studije u kojima su korišćena ljudska tkiva pokazuju da se baziliksimumab vezuje jedino za aktivne limfocite i makrofage/monocite. Krajnje poluvreme eliminacije iznosi  $7,2 \pm 3,2$  dana. Ukupni klirens je  $41 \pm 19$  ml/h.

Nije primećen klinički značajan uticaj telesne mase ili pola na volumen raspodele ili klirens kod odraslih pacijenata. Na poluvreme eliminacije ne utiče uzrast, pol ili rasa.

### Pedijatrija

Farmakokinetika baziliksimumaba je procenjena kod 39 pedijatrijskih pacijenata sa *de novo* bubrežnim transplantatom. Kod odojčadi i dece (starosti 1-11 godina, n=25), volumen raspodele u ravnotežnom stanju iznosio je  $4,8 \pm 2,1$  L, poluvreme  $9,5 \pm 4,5$  dana, a klirens  $17 \pm 6$  ml/h. Volumen raspodele i klirens smanjeni su za oko 50% u poređenju sa odraslim pacijentima sa bubrežnim transplantatom. U ovoj starosnoj grupi na parametre raspodele nisu uticali, u klinički značajnom opsegu, uzrast (1-11 godina), telesna masa (9-37 kg), ili površina tela ( $0,44 - 1,20 m^2$ ). Kod adolescenata (starost 12-16 godina, n=14), volumen raspodele u ravnotežnom stanju iznosi  $7,8 \pm 5,1$  L, poluvreme  $9,1 \pm 3,9$  dana, a klirens  $31 \pm 19$  ml/h. Raspodela kod adolescenata slična je onoj kod odraslih pacijenata sa bubrežnim transplantatom. Odnos između koncentracije u serumu i zasićenja receptora procenjena je kod 13 pacijenata, i bio je sličan onome karakterističnom za odrasle pacijente sa bubrežnim transplantatom.

## **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije uočena toksičnost kod rezus majmuna koji su primili intravensku dozu do 5mg/kg baziliksimumaba dva puta nedeljno tokom četiri nedelje sa pratećim 8-nedeljnim periodom povlačenja, ili 24 mg/kg baziliksimumaba tokom 39 nedelja sa pratećim 13-nedeljnim periodom povlačenja. U 39-nedeljnoj studiji, davanje najviše doze dovelo je do približno 1000 puta većoj sistemske izloženosti (PIK), koja je zapažena kod pacijenata koji su primali preporučene kliničke doze sa istovremenom imunosupresivnom terapijom.

Nije uočena maternalna toksičnost, embriotoksičnost ili teratogenost kod cinomolgous majmuna posle

Broj rešenja: 515-01-6980-10-001 od 25.08.2011 za lek Simulect®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 1x20mg + 1x5ml

---

injekcija do 5mg/kg baziliksimumaba koje su primali dva puta nedeljno tokom perioda organogeneze.

Nije uočen mutageni potencijal *in vitro*.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

kalijum-dihidrogen fosfat;  
dinatrijum-fosfat, bezvodni;  
natrijum hlorid;  
saharoza;  
manitol,  
glicin.

Rastvarač:

voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Kako ne postoje podaci u vezi kompatibilnosti leka Simulect sa drugim lekovima za intravensku upotrebu, Simulect ne treba mešati sa drugim lekovima, i treba ga uvek davati kroz posebnu infuzionu liniju.

Potvrđena kompatibilnost sa infuzionim kompletima data je u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

*Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja:*

Rastvor je nakon rekonstitucije hemijski i fizički stabilan tokom 24h na 2°C-8°C, ili tokom 4h na sobnoj temperaturi (videti odeljak 6.6).

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Držati lek van domašaja i vidokruga dece!

---

Čuvati u frižideru (2°C-8°C).

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje:

### Simulect prašak

Bezbojna staklena bočica od stakla tipa I, sivi fluoro-smolom presvučen butil gumeni čep, pričvršćen obodom aluminijumskom trakom, plavi polipropilenski flip-off zatvarač sadrži 20 mg baziliksimumaba, praška za rastvor za injekciju ili infuziju.

### Rastvarač

Bezbojna staklena ampula od stakla tipa I, sadrži 5ml vode za injekcije.

Spoljno pakovanje:

Ukupno 1 bočica sa praškom (20mg) i 1 ampula sa rastvaračem (5ml)

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

### Rekonstitucija

Da bi se pripremio rastvor za infuziju ili injekciju, uzeti 5 ml vode za injekcije iz odgovarajuće ampule na aseptičan način i dodati je u staklenu bočicu koja sadrži Simulect prašak. Promućkajte bočicu nežno, da bi se rastvorio prašak, i tako izbeglo stvaranje pene. Preporučeno je da se nakon rekonstitucije bezbojni, bistri do opalescentni rastvor odmah upotrebi. Rekonstituisani rastvor treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica pre davanja leka. Nemojte ga koristiti ako ima vidljivih čestica nakon rekonstitucije.

Nakon rekonstitucije rastvor je hemijski i fizički stabilan tokom 24h na 2°C-8°C, ili tokom 4h na sobnoj temperaturi. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah iskoristiti. Ako se ne iskoristi odmah, korisnik je odgovoran za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe leka.

Baciti napravljeni rastvor ako se ne upotrebi za 24 sata.

Rekonstituisani rastvor je izotoničan, i može se dati kao bolus injekcija, ili razblažen do zapremine od 50 ml ili veće, sa normalnim rastvorom soli ili dekstroze 50mg/ml (5%) za infuziju.

Kako ne postoje podaci u vezi kompatibilnosti leka Simulect sa drugim lekovima za intravensku upotrebu, Simulect ne treba mešati sa drugim lekovima, i treba ga uvek davati kroz posebnu infuzionu liniju.

Potvrđena je kompatibilnost sa sledećim infuzionim kompletima:

---

### **Infuziono pakovanje**

Baxter mini pakovanje NaCl 0,9 %

### **Infuzioni setovi**

Luer Lock <sup>TM</sup>, H. Noolens  
Sterilno zaštićeni i.v.set, Abbott  
Infuzioni set, Codan  
Infusomat <sup>TM</sup>, Braun  
Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda  
Lifecare 5000 <sup>TM</sup>, Plumset Microdrip, Abbott  
Zaštićeni osnovni set, Baxter  
Flashball sredstvo, Baxter  
Zaštićeni osnovni set za davanje, Imed

Kompatibilnost sa drugim komercijalnim sredstvima nije testirana.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd  
Bul. Zorana Đinđića 71/VI/18, 11070 Beograd

### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Broj prve dozvole: 03-4790/99  
Broj obnove dozvole: 515-01-6980-10-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole: 13.03.2000.  
Datum obnove dozvole: 25.08.2011.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust 2011