

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Simulect<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/5mL**  
**Pakovanje: bočica sa praškom i ampula sa rastvaračem, 1 x 5 mL**

Proizvođač: **NOVARTIS PHARMA STEIN AG**

Adresa: **Schaffhauserstrasse, Stein, Švajcarska**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.  
BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

Adresa: **Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi 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 rekonstituciju.  
Jedan mililitar rekonstituisanog rastvora sadrži 4 mg baziliksimumaba.

\*rekombinantno murinsko/humano himerno monoklonsko antitelo, usmereno protiv alfa lanca receptora za interleukin-2 (CD25 antigen), proizvedeno u mijelomskim ćelijama miša rekombinantnom DNK tehnologijom.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 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

Lek Simulect je indikovano za profilaksu akutnog odbacivanja organa kod *de novo* alogeničnih transplantacija bubrega kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (1-17 godina) (videti odeljak 4.2). Potrebno ga je koristiti uz istovremenu primenu imunosupresivne terapije bazirane na ciklosporinu u mikroemulziji i kortikosteroidima, kod pacijenata sa nalazom panel reaktivnih antitela (PRA-panel reactive antibodies) nižim od 80% ili u trostrukom protokolu održavanja imunosupresije koji sadrži ciklosporin u mikroemulziji, kortikosteroide i azatioprin ili mikofenolat mofetil.

### 4.2. Doziranje i način primene

Lek Simulect treba da propisuju samo lekari sa iskustvom u primeni imunosupresivne terapije nakon transplantacije organa. Simulect treba primeniti pod stručnim medicinskim nadzorom.

Lek Simulect se **ne sme** primenjivati osim ako nije apsolutno sigurno da će pacijent primiti graft i prateću imunosupresiju.

Lek Simulect se koristi uz istovremenu primenu imunosupresivne terapije bazirane na ciklosporinu u mikroemulziji i kortikosteroidima. Može se koristiti i u trostrukom protokolu imunosupresije koji sadrži ciklosporin u mikroemulziji, kortikosteroide, kao i azatioprin ili mikofenolat mofetil.

### Doziranje

Broj rešenja: 515-01-01120-16-001 od 27.10.2016. za lek Simulect<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (20mg) + 1 x 5ml rastv.

### *Odrasli*

Standardna ukupna doza je 40 mg, podeljena u dve doze 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. Druga doza se ne sme primeniti ukoliko se pojavi teška reakcija preosetljivosti na lek Simulect ili postoperativna 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, koja se daje u dve podeljene doze od po 10 mg. Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju 35 kg ili više, preporučena doza odgovara dozi 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. Druga doza se ne sme primeniti ukoliko se pojavi teška reakcija preosetljivosti na lek Simulect ili postoperativna komplikacija kao što je gubitak grafta (videti odeljak 4.4).

### *Starije osobe ( $\geq 65$ 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

Rekonstituisan lek Simulect se može primenjivati kao intravenska bolus injekcija ili kao intravenska infuzija tokom 20-30 minuta.

Za informacije o rekonstituciji, 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**

Pacijenti koji primaju Simulect treba da budu smešteni na odeljenjima koja su opremljena adekvatnom laboratorijskom opremom, osobljem i medicinskom opremom, uključujući lekove za lečenje teških reakcija preosetljivosti.

Imunosupresivni protokoli koji uključuju kombinaciju lekova, povećavaju osetljivost za infekcije, uključujući oportunističke infekcije, infekcije sa fatalnim ishodom i sepsu; rizik je povećan uz potpuno opterećenje imunosupresivima.

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

## Reakcije preosetljivosti

Teške akutne reakcije preosetljivosti (ispoljenje u periodu kraćem od 24 sata) uočene su kod pacijenata prilikom početnog uzimanja leka Simulect i kod ponovnog uzimanja u nastavku terapije. Ovo uključuje anafilaktoidni tip reakcija kao što su osip, urtikarija, svrab, kihanje, zviždanje u grudima, hipotenzija, tahikardija, dispnea, bronhospazam, plućni edem, srčana insuficijencija, respiratorna insuficijencija i sindrom povećane kapilarne propustljivosti. Ukoliko se javi teška reakcija preosetljivosti, terapija lekom Simulect mora se trajno prekinuti i ne sme se primenjivati više nijedna doza. Potreban je oprez kod pacijenata koji su prethodno primali Simulect i koji nastavljaju da ga primaju u daljem toku terapije. Sve je više dokaza da je određena podgrupa pacijenata pod većim rizikom od razvoja reakcija preosetljivosti. To su pacijenti kod kojih je, nakon početne primene leka Simulect, istovremena imunosupresija prevremeno prekinuta, zbog na primer, odustajanja od transplantacije ili ranog gubitka grafta. Kod ponovne primene leka Simulect prilikom sledeće transplantacije, kod nekih od ovih pacijenata primećene su akutne reakcije preosetljivosti.

## Neoplazme i infekcije

Pacijenti sa transplantatom koji primaju imunosupresivni protokol, uključujući kombinacije sa ili bez baziliksimumaba, imaju povećan rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja (kao što je limfom) i oportunističkih infekcija (kao što je citomegalovirusna – CMV infekcija). U kliničkim ispitivanjima, incidenca oportunističkih infekcija kod pacijenata koji su primali imunosupresivne protokole sa lekom Simulect i kod onih koji su primali imunosupresivne protokole bez leka Simulect, bila je slična. Objedinjenom analizom, dve petogodišnje proširene studije, nije pronađena nikakva razlika u incidenci maligniteta i limfoproliferativnih poremećaja između imunosupresivnih protokola sa ili bez kombinacije sa baziliksimumabom (videti odeljak 4.8).

## Vakcinacija

Nema podataka o efektima živih i inaktivisanih vakcina kao ni o prenošenju infekcije živom vakcinom kod pacijenata koji primaju lek Simulect. Bez obzira na to, ne preporučuje se primena živih vakcina kod pacijenata koji su imunosuprimirani. Stoga, primenu živih atenuisanih vakcina treba izbegavati kod pacijenata lečenih lekom Simulect. Inaktivisane vakcine mogu se primenjivati kod imunosuprimiranih pacijenata; međutim, imunski odgovor na vakcinu može zavisiti od stepena imunosupresije, pa bi vakcinacija tokom lečenja lekom Simulect mogla biti manje efikasna.

## Primena kod transplantacije srca

Efikasnost i bezbednost leka Simulect u prevenciji akutnog odbacivanja kod primalaca alografta drugih solidnih organa, osim alografta bubrega, nisu dokazane. U nekoliko manjih kliničkih ispitivanja sprovedenih na primaocima transplantata srca, ozbiljni kardiološki neželjeni događaji kao što su srčani zastoj (2,2%), flater pretkomora (1,9%) i palpitacije (1,4%), prijavljeni su češće za lek Simulect nego za druge indukcijske lekove.

## Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalijuma po dozi, odnosno suštinski je bez kalijuma.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

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

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

Uz dodatnu primenu ciklosporina u mikroemulziji, steroida, azatioprina i mikofenolat mofetila, istovremena

primena drugih lekova koji se rutinski daju kod transplantacije organa, u kliničkim ispitivanjima nije dovela do porasta broja neželjenih reakcija. Ovi istovremeno primenjeni lekovi uključuju sistemske antivirusne, antibakterijske i antimikotične lekove, analgetike, antihipertenzivne lekove kao što su beta-blokatori ili blokatori kalcijumovih kanala i diuretici.

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

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

U tri kliničke studije ispitivana je primena baziliksimumaba u kombinaciji sa trostrukim terapijskim protokolom koji je uključivao ili azatioprin ili mikofenolat mofetil. Ukupni klirens baziliksimumaba je smanjen u proseku za 22% kada je azatioprin dodat protokolu koji se sastoji iz ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroida. Ukupni klirens baziliksimumaba je smanjen u proseku za 51% kada je mikofenolat mofetil dodat protokolu koji se sastoji iz ciklosporina u mikroemulziji i kortikosteroida. Primena baziliksimumaba u trojnom terapijskom protokolu koji uključuje azatioprin ili mikofenolat mofetil nije dovela do povećanja broja neželjenih događaja ili infekcija u grupi koja je primala baziliksimumab u poređenju sa grupom koja je primala placebo (videti odeljak 4.8).

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

Primena leka Simulect je kontraindikovana u trudnoći i laktaciji (videti odeljak 4.3). Baziliksimumab ima potencijalno opasne imunosupresivne efekte na tok trudnoće i dojeno novorođenče koje je izloženo baziliksimumabu preko majčinog mleka. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasne metode kontracepcije tokom i do 16 nedelja nakon terapije.

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

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

Nisu sprovedene studije o uticajima na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Baziliksimumab je ispitivan kao indukciono lek u četiri randomizovane, dvostruko-slepe, placebo kontrolisane studije kod pacijenata kojima je presađen bubreg, u sledećim kombinovanim imunosupresivnim protokolima: ciklosporin u mikroemulziji i kortikosteroidi u dve studije (346 i 380 pacijenata); ciklosporin u mikroemulziji, azatioprin i kortikosteroidi u jednoj studiji (340 pacijenata) i ciklosporin u mikroemulziji, mikofenolat mofetil i kortikosteroidi u drugoj studiji (123 pacijenta). Podaci o bezbednosti leka Simulect kod pedijatrijskih pacijenata, dobijeni su iz otvorene farmakokinetičke i farmakodinamske studije sprovedene kod dece sa presađenim bubregom (41 pacijent).

### *Incidencija neželjenih događaja*

U četiri prethodno navedene placebo kontrolisane studije, uzorak neželjenih reakcija kod 590 pacijenata lečenih preporučenom dozom baziliksimumaba, bio je uporediv sa onim koji je zabeležen kod 595 pacijenata koji su primali placebo. Ukupna incidencija neželjenih reakcija povezanih sa terapijom kod svih pacijenata u pojedinačnim studijama, nije se značajno razlikovala između grupe lečene baziliksimumabom (7,1%-40%) i grupe koja je primala placebo (7,6%-39%).

### Odrasli pacijenti

Najčešće prijavljivi (>20%) neželjeni događaji nakon dvostruke ili trostruke terapije u obe terapijske grupe (baziliksimumab u poređenju sa primenom placeba) su konstipacija, infekcije urinarnog trakta, bolovi, mučnina, periferni edemi, hipertenzija, anemija, glavobolja, hiperkalijemija, hiperholesterolemija, postoperativna komplikacija rane, povećanje telesne mase, povećanje serumskog kreatinina, hipofosfatemija, dijareja i infekcija gornjih respiratornih puteva.

### Pedijatrijski pacijenti

Najčešće prijavljivi (>20%) neželjeni događaji nakon dvostruke terapije u obe kohorte (<35 kg u odnosu na ≥ 35 kg telesne mase) bile su infekcije urinarnog trakta, hipertrihoza, rinitis, groznica, hipertenzija, infekcija gornjih respiratornih puteva, virusna infekcija, sepsa i konstipacija.

### *Incidencija malignih neoplazmi:*

Ukupna incidencija maligniteta u pojedinačnim studijama u grupi pacijenata koji su primali baziliksimumab i u grupi pacijenata koji su primali poredbenu terapiju, bila je slična. Generalno, limfom/limfoproliferativna bolest pojavila se kod 0,1% (1/701) pacijenata u grupi sa baziliksimumabom, u poređenju sa 0,3% (2/595) pacijenata koji su primali placebo, u oba slučaja u kombinaciji sa dvostrukom ili trostrukom imunosupresivnom terapijom. Drugi maligniteti primećeni su kod 1,0% (7/701) pacijenata u grupi na baziliksimumabu, u poređenju sa 1,2% (7/595) pacijenata u grupi na placebo. Objedinjena analiza dve petogodišnje proširene studije, pokazala je jednaku incidenciju limfoproliferativnih poremećaja i maligniteta između baziliksimumaba 7% (21/295) i placeba 7% (21/295) (videti odeljak 4.4).

### *Incidencija infektivnih epizoda:*

Ukupna incidencija 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 ove dve grupe. Ukupna incidencija infekcija iznosila je 75,9% u grupi sa baziliksimumabom i 75,6% u grupi sa placebo, a incidencija teških infekcija iznosila je 26,1%, odnosno 24,8%. Incidencija CMV infekcija slična je u obe grupe (14,6% u odnosu na 17,3% ) nakon dvostrukog ili trostrukog terapijskog protokola (videti odeljak 4.4).

Incidencija i uzroci smrti posle dvostruke ili trostruke terapije su bili slični u grupi koja je primala baziliksimumab (2,9%) i u grupi koja je primala placebo (2,6%), a infekcije su bile najčešći uzrok smrti kod obe ispitivane grupe (baziliksimumab=1,3%, placebo=1,4%). U objedinjenoj analizi dve petogodišnje proširene studije, incidencija i uzrok smrti ostali su slični u obe ispitivane grupe (baziliksimumab 15%, placebo 11%), a primarni uzroci smrti bili su kardiološki poremećaji kao što su srčana insuficijencija i infarkt miokarda (baziliksimumab 5%, placebo 4%).

### Neželjene reakcije spontano prijavljene tokom postmarketinškog perioda

Na osnovu postmarketinških spontanijh prijava zabeleženu se sledeće neželjene reakcije, a organizovane su prema klasama sistema organa. Pošto ove reakcije dobrovoljno prijavljuje populacija neutvrđene veličine, nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost.

### Imunološki poremećaj

Hipersenzitivne/anafilaktoidne reakcije kao što su osip, urtikarija, svrab, kijanje, zviždanje u grudima, bronhospazam, dispnea, plućni edem, srčana insuficijencija, hipotenzija, tahikardija, respiratorna insuficijencija, sindrom povećane kapilarne propustljivosti (eng. *capillary leak syndrom*) (videti odeljak 4.4). Sindrom oslobađanja citokina.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

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

Za informacije o pretkliničkoj toksikologiji videti odeljak 5.3.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Imunosupresivna sredstva; inhibitori interleukina

**ATC kod:** L04AC02

#### Mehanizam dejstva

Baziliksimumab je humano/murinsko himerno monoklonsko (IgG<sub>1k</sub>), koje je usmereno protiv alfa lanca receptora za interleukin-2 (CD25 antigen), koji se eksprimira na površini T limfocita, kao odgovor na izazivanje antigenom. Baziliksimumab se specifično vezuje sa visokom afinitetom ( $K_D$ -vrednost 0,1 nanoM) za CD 25 antigen na aktiviranim T limfocitima, koji eksprimiraju visoko-afinitetni receptor za interleukin-2 (IL-2R), i tako sprečava vezivanje interleukina-2, koji je kritični signal za proliferaciju T ćelija u ćelijskom imunskom odgovoru koji učestvuje u odbacivanju alografta. Kompletno i konzistentno blokiranje receptora za interleukin-2 održava se sve dok nivoi baziliksimumaba u serumu prelaze 0,2 mikrograma/mL (obično 4-6 nedelja nakon primene). 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, placebom 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 u mikroemulziji i kortikosteroidima, značajno smanjuje incidencu epizoda akutnog odbacivanja unutar 6 (31% u odnosu na 45%,  $p < 0,001$ ) i 12 meseci (33% u odnosu na 48%,  $p < 0,001$ ) nakon transplantacije. Nije uočena značajna razlika između pacijenata lečenih baziliksimumabom i placeboom u preživljavanju grafta nakon 6 i 12 meseci (nakon 12 meseci 32 gubitka grafta kod baziliksimumaba (9%) i 37 gubitaka grafta kod placeboa (10%)). Incidencija 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 placeboom (ukupno 463 pacijenta) pokazali su da baziliksimumab značajno smanjuje incidencu epizoda akutnog odbacivanja unutar 6 meseci nakon transplantacije, kada je korišćen istovremeno sa ciklosporinom u mikroemulziji, kortikosteroidima, i ili azatioprinom (21% u odnosu na 35%), ili mikofenolat mofetilom (15% u odnosu na 27%). Gubitak grafta javio se kod 6% pacijenata koji su primali baziliksimumab i kod 10% pacijenata koji su primali placebo u periodu od 6 meseci. Profil neželjenih događaja ostao je uporediv između terapijskih grupa.

U objedinjenoj 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 korišćen istovremeno sa ciklosporinom u mikroemulziji i steroidima u nekontrolisanoj studiji kod 41 pedijatrijskog *de novo* recipijenta bubrežnog transplantata. Akutno odbacivanje javilo se kod 14,6% pacijenata do 6 meseci nakon transplantacije i kod 24,3% do 12 meseci. Uopšteno, profil neželjenih događaja 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, placeboom kontrolisanoj, dvostruko-slepoj, multicentričnoj studiji u kombinaciji sa ciklosporinom u mikroemulziji, mikofenolat-mofetilom i steroidima kod pedijatrijskih recipijenata bubrežnog alografta. Primarni cilj studije je bio da demonstrira superiornost ove kombinacije u odnosu na lečenje sa ciklosporinom u mikroemulziji, mikofenolat mofetilom i steroidima u prevenciji akutnog odbacivanja. Od 202 pacijenta, 104 pacijenta je randomizovano u grupu koja prima baziliksimumab, a 98 u grupu koja prima placebo. Primarni parametar efikasnosti bio je vreme do ispoljavanja prve epizode biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja organa (eng. 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 kod 16,7% pacijenata u baziliksimumab grupi i kod 21,7% u placebo grupi. Kada su granični slučajevi odbacivanja bili uključeni u primarni parametar efikasnosti, stope su bile 26% u baziliksimumab grupi odnosno 23,9% u placebo grupi, bez statistički značajne razlike između grupe koja je primala baziliksimumab i grupe koja je primala placebo (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 incidence neželjenih događaja i obrazac neželjenih događaja između dve grupe bili su uporedivi i očekivani za terapijski režim i osnovno oboljenje.

### *Imunogenost*

Od 339 pacijenata sa presađenim bubregom, 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 muromonabu-CD3, i 4/34 pacijenata koji su istovremeno primili muromonab-CD3. Dostupni klinički podaci u vezi sa primenom muromonaba-CD3 kod pacijenata prethodno lečenih baziliksimumabom, ukazuju da kasnija primena muromonaba-CD3 ili drugih murinskih anti-limfocitnih antitela nije isključena.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Odrasle osobe

Kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega sprovedene su farmakokinetičke studije pojedinačne doze i višestrukih doza. Kumulativne doze su bile u rasponu od 20 mg do 60 mg. Najviša koncentracija u serumu nakon intravenske infuzije od 20 mg tokom 30 minuta je  $7,1 \pm 5,1$  mg/L. Postoji proporcionalni porast u  $C_{max}$  i PIK od 20 mg do 60 mg, u rasponu ispitivanih pojedinačnih doza. Volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosio je  $8,6 \pm 4,1$  L. Obim i stepen raspodele u različitim telesnim odeljcima nisu potpuno proučeni. *In vitro* studije u kojima su korišćena ljudska tkiva ukazuju da se baziliksimumab vezuje jedino za aktivirane limfocite i makrofage/monocite. Terminalno poluvreme eliminacije iznosi  $7,2 \pm 3,2$  dana. Ukupni klirens iznosi  $41 \pm 19$  mL/h.

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

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika baziliksimumaba je procenjena kod 39 pedijatrijskih pacijenata sa *de novo* bubrežnim transplantatom. Kod odojčadi i dece (starosti 1-11 godina,  $n=25$ ), volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosio je  $4,8 \pm 2,1$  L, poluvreme eliminacije  $9,5 \pm 4,5$  dana, a klirens  $17 \pm 6$  mL/h. Volumen distribucije 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<sup>2</sup>). Kod adolescenata (starost 12-16 godina,  $n=14$ ), volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosi  $7,8 \pm 5,1$  L, poluvreme eliminacije  $9,1 \pm 3,9$  dana, a klirens  $31 \pm 19$  mL/h. Dispozicija kod adolescenata slična je onoj kod odraslih pacijenata sa bubrežnim transplantatom. Odnos između koncentracije u serumu i zasićenja receptora procenjen je kod 13 pacijenata, i bio je sličan onome karakterističnom za odrasle pacijente sa bubrežnim transplantatom.

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

Nije uočena toksičnost kod rezus majmuna koji su primili intravensku dozu do 5 mg/kg baziliksimumaba dva puta nedeljno tokom četiri nedelje sa pratećim 8-nedeljnim periodom obustave, ili 24 mg/kg baziliksimumaba tokom 39 nedelja sa pratećim 13-nedeljnim periodom obustave. U 39-nedeljnoj studiji, najviša doza je dovela 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 injekcija do 5 mg/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-dihidrogenfosfat  
dinatrijum-fosfat, bezvodni  
natrijum-hlorid  
saharoza  
manitol  
glicin

*Rastvarač:*

voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

*Rok upotrebe neotvorenog leka*  
3 godine.

*Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja:*

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

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati van domašaja i vidokruga dece!  
Čuvati u frižideru od +2°C do +8°C.  
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje:

*Simulect prašak*

Bezbojna staklena bočica od stakla tipa I, sa sivim fluoro-smolom presvučenim butil gumenim čepom, pričvršćenim obodnom aluminijumskom trakom, plavim polipropilenskim flip-off zatvaračem, sadrži 20 mg baziliksimumaba, praška za rastvor za injekciju ili infuziju.

*Rastvarač*

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

---

### Spoljašnje pakovanje:

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

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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 u aseptičnim uslovima i dodati je u staklenu bočicu koja sadrži Simulect prašak. Promućkajte bočicu pažljivo, 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 čestice nakon rekonstitucije.

Nakon rekonstitucije rastvor je hemijski i fizički stabilan tokom 24 h na 2°C-8°C, ili tokom 4 h 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.

Ako se ne upotrebi unutar 24 sata, rekonstituisani rastvor treba baciti.

Rekonstituisani rastvor je izotoničan, i može se dati kao bolus injekcija, ili razblažen do volumena od 50 mL ili većeg, sa fiziološkim rastvorom ili 5% rastvorom glukoze.

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 zasebnu infuzionu liniju.

Potvrđena je kompatibilnost sa određenim infuzionim setovima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

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

Broj prve dozvole: 03-4790/99  
Broj obnove dozvole: 515-01-01120-16-001

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

Datum prve dozvole: 13.03.2000.  
Datum obnove dozvole: 27.10.2016.



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2016. god.