

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simulect 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 20 mg bazyliksymabu*.

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 4 mg bazyliksymabu.

* rekombinowane mysie/ludzkie chimeryczne przeciwciało monoklonalne, wyprodukowane w linii komórkowej mysiego szpiczaka przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA, skierowane przeciwko łańcuchowi α (antygenowi CD25) receptora dla interleukiny 2.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Simulect jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania ostremu odrzucaniu przeszczepu po *de novo* allogenicznej transplantacji nerki u dorosłych i dzieci (1-17 lat) (patrz punkt 4.2). Jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z leczeniem immunosupresyjnym cyklosporyną w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami u pacjentów z panelem przeciwciał reaktywnych poniżej 80% lub w trójlewkowej podtrzymującej terapii immunosupresyjnej, w skład której wchodzi: cyklosporyna w postaci mikroemulsji, kortykosteroidy oraz azatiopryna lub mykofenolan mofetylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Simulect powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu. Podawanie produktu leczniczego Simulect powinno być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.

Produktu leczniczego Simulect **nie wolno** podawać dopóki nie ma całkowitej pewności, że pacjent zostanie poddany transplantacji i równoczesnej immunosupresji.

Simulect jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z leczeniem immunosupresyjnym cyklosporyną w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami. Może być stosowany w trójlewkowej terapii immunosupresyjnej w skład której wchodzi: cyklosporyna w postaci mikroemulsji, kortykosteroidy, oraz azatiopryna lub mykofenolan mofetylu.

Dawkowanie

Dorośli

Całkowita dawka standardowa wynosi 40 mg, podana w dwóch dawkach po 20 mg.

Pierwsza dawka 20 mg powinna zostać podana w ciągu 2 godzin przed zabiegiem transplantacji. Druga dawka 20 mg powinna być podana 4 dni po transplantacji. Nie należy podawać drugiej dawki

leku w przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości na Simulect lub powikłań pooperacyjnych, takich jak utrata przeszczepu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (1–17 lat)

U dzieci ważących mniej niż 35 kg zalecana dawka całkowita wynosi 20 mg, podana w dwóch dawkach po 10 mg. U pacjentów pediatrycznych ważących 35 kg i więcej zalecaną dawką jest dawka stosowana u dorosłych, tj. dawka całkowita 40 mg, podana w dwóch dawkach po 20 mg.

Pierwszą dawkę należy podać w ciągu 2 godzin przed zabiegiem transplantacji. Drugą dawkę należy podać 4 dni po transplantacji. Nie należy podawać drugiej dawki leku w przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości na Simulect lub powikłań pooperacyjnych, takich jak utrata przeszczepu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Simulect u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Jednak brak jest przesłanek wskazujących na to, aby osoby starsze wymagały odmiennego dawkowania niż inni dorośli pacjenci.

Sposób podawania

Roztwór produktu leczniczego Simulect może być podawany jako wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub w 20–30 minutowej infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Simulect muszą być leczeni w odpowiednio przygotowanych ośrodkach (personel i wyposażenie) mających laboratorium oraz oddział intensywnej opieki wyposażony w środki do leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Leczenie immunosupresyjne, włączając leczenie z zastosowaniem kombinacji leków zwiększa skłonność do zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, zakażeń prowadzących do zgonów oraz posocznic: ryzyko zwiększa się wraz z całkowitą siłą immunosupresji.

Produktu leczniczego Simulect **nie wolno** podawać dopóki nie ma całkowitej pewności, że pacjent zostanie poddany transplantacji i równoczesnej immunosupresji.

Reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, ostre (występujące w ciągu 24 godzin) reakcje nadwrażliwości obserwowano zarówno po pierwszym jak i po powtórnym podaniu produktu leczniczego Simulect. Były to reakcje anafilaktoidalne, takie jak: wysypka, pokrzywka, świąd, kichanie, sapanie, niedociśnienie, tachykardia, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc, niewydolność serca, niewydolność oddechowa i zespół przesiąkania włosniczek. Jeśli wystąpi reakcja ciężkiej nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Simulect musi być przerwane i nie należy podawać kolejnych dawek tego produktu. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Simulect u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali ten lek. Narastająca liczba dowodów wskazuje, że w pewnej podgrupie pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Do grupy tej należą pacjenci, u których po pierwszym podaniu produktu leczniczego Simulect, przedwcześnie przerwano

podawanie drugiego leku immunosupresyjnego z powodu, na przykład, zaniechania transplantacji lub ze względu na wczesną utratę przeszczepu. U niektórych z tych pacjentów, po ponownym podaniu produktu leczniczego Simulect przed kolejnym przeszczepieniem obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości.

Nowotwory i zakażenia

Pacjenci po transplantacji otrzymujący leczenie immunosupresyjne będące skojarzeniem leków, w tym bazyliksymab lub bez bazyliksymabu, są w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju chorób proliferacyjnych układu chłonnego (LPDs) (takich jak chłoniak) oraz zakażeń oportunistycznych (takich jak zakażenie wirusem cytomegalii [CMV], BK wirusem). W badaniach klinicznych częstość występowania zakażeń oportunistycznych była podobna u pacjentów stosujących schematy leczenia immunosupresyjnego z produktem leczniczym Simulect lub bez niego. W analizie zbiorczej dwóch przedłużonych do pięciu lat badań nie odnotowano różnic w częstości występowania nowotworów złośliwych i LPDs między schematami leczenia immunosupresyjnego w skojarzeniu z bazyliksymabem lub bez (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Brak jest dostępnych danych zarówno o wpływie żywych i nieaktywnych szczepionek, jak i przenoszeniu zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Simulect. Mimo to, nie zaleca się stosowania żywych szczepionek u pacjentów z zahamowaniem czynności układu immunologicznego. Z tego względu, u pacjentów stosujących produkt leczniczy Simulect należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek. Szczepionki nieaktywne mogą być podawane pacjentom z immunosupresją, jednak odpowiedź na szczepienie może zależeć od stopnia immunosupresji u danego pacjenta, dlatego szczepienie podczas terapii produktem leczniczym Simulect może być mniej skuteczne.

Stosowanie w transplantacji serca

Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Simulect w zapobieganiu ostrego odrzucenia allogenicznych transplantacji narządów litych z wyjątkiem nerek. W kilku badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej grupy pacjentów po przeszczepie serca ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące serca, takie jak zatrzymanie serca (2,2%), trzepotanie przedsionków (1,9%) i kołatania serca (1,4%) były zgłaszane częściej po zastosowaniu produktu leczniczego Simulect niż innych leków indukcyjnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy oczekiwać żadnych interakcji metabolicznych z innymi lekami, ponieważ bazyliksymab jest immunoglobuliną.

W trakcie badań klinicznych oprócz cyklosporyny w postaci mikroemulsji, steroidów, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu podawano inne leki, standardowo stosowane w przypadku transplantacji narządów, bez zwiększenia ilości działań niepożądanych. Do tych równocześnie podawanych leków należały: działające układowo leki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, leki przeciwbólowe, leki przeciwnadciśnieniowe z grupy leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów wapnia i leków moczopędnych.

Obecność ludzkich przeciwciał przeciwko antygenom mysim (human antimurine antibody, HAMA), stwierdzona w badaniu klinicznym w grupie 172 pacjentów leczonych bazyliksymabem, nie miała istotnego znaczenia dla klinicznej tolerancji produktu. U pacjentów bez ekspozycji na muromonab-CD3 (OKT3), częstość występowania HAMA wynosiła 2/138, a u pacjentów, którzy równocześnie otrzymali muromonab-CD3 - 4/34. Zastosowanie bazyliksymabu nie wyklucza późniejszego leczenia za pomocą produktów zawierających mysie przeciwciała antylimfocytowe.

W oryginalnym badaniu III fazy, podczas pierwszych 3 miesięcy po transplantacji u 14% pacjentów otrzymujących bazyliksymab i u 27% pacjentów z grupy placebo, wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepu leczone za pomocą przeciwciał (OKT3 lub globulina antytymocytarna/globulina antylimfocytarna [ATG/ALG]), bez zwiększenia częstości działań niepożądanych lub zakażeń w grupie otrzymującej bazyliksymab w porównaniu z grupą placebo.

W trzech badaniach klinicznych oceniano zastosowanie bazyliksymabu w połączeniu z trójlekową terapią immunosupresyjną, zawierającą azatioprynę lub mykofenolan mofetylu. Całkowity klirens bazyliksymabu był zmniejszony średnio o 22% kiedy do cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidów dołączono azatioprynę. Całkowity klirens bazyliksymabu był zmniejszony średnio o 51% kiedy do cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidów dołączono mykofenolan mofetylu. Zastosowanie bazyliksymabu z trójlekową terapią immunosupresyjną, w skład której wchodziła azatiopryna lub mykofenolan mofetylu nie spowodowało zwiększenia ilości działań niepożądanych lub zakażeń w grupie otrzymującej bazyliksymab w porównaniu z grupą, której podawano placebo (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Simulect jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3). Bazyliksymab może wywierać niebezpieczne działanie immunosupresyjne w okresie ciąży oraz na noworodki karmione piersią przez matki, których mleko zawiera bazyliksymab. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 16 tygodni po okresie leczenia.

Brak danych dotyczących przenikania bazyliksymabu do mleka zwierząt i ludzi. Jednakże, biorąc pod uwagę, że bazyliksymab jest IgG₁, należy oczekiwać, że będzie on przenikał do mleka. Dlatego nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Simulect.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bazyliksymab był oceniany w 4 kontrolowanych placebo, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po transplantacji nerki jako lek indukcyjny w skojarzeniu z następującymi schematami leczenia immunosupresyjnego: cyklosporyna w postaci emulsji i kortykosteroidy w dwóch badaniach (346 i 380 pacjentów); cyklosporyna w postaci mikroemulsji, azatiopryna i kortykosteroidy w jednym badaniu (340 pacjentów) i cyklosporyna w postaci emulsji, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy w kolejnym badaniu (123 pacjentów). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci zostały uzyskane w jednym otwartym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym u pacjentów po przeszczepie nerki (41 pacjentów).

Częstość występowania działań niepożądanych: W powyższych 4 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych profil działań niepożądanych u 590 pacjentów leczonych bazyliksymabem w zalecanych dawkach, był porównywalny do obserwowanego u 595 pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w całkowitej ilości działań niepożądanych związanych z leczeniem, wśród wszystkich pacjentów w poszczególnych badaniach między grupą otrzymującą bazyliksymab (7,1% - 40%) i grupą otrzymującą placebo (7,6% - 39%).

Pacjenci dorośli

W wyniku stosowania dwulekowej lub trójlekowej terapii najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 20%) w obu badanych grupach (bazyliksymab vs. placebo) były: zaparcie, zakażenia układu moczowego, ból, nudności, obrzęki obwodowe, nadciśnienie, niedokrwistość, bóle głowy, hiperkaliemia, hipercholesterolemia, powikłania ze strony rany pooperacyjnej, zwiększenie

masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny w krwi, hipofosfatemia, biegunka i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dzieci i młodzież

W wyniku dwulekowej terapii w obu (< 35 kg mc. vs ≥ 35 kg mc.) badanych grupach najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 20%) były: zakażenia układu moczowego, nadmierne owłosienie, zapalenie błony śluzowej nosa, podwyższona temperatura ciała, nadciśnienie, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe, posocznica i zaparcie.

Częstość występowania nowotworów złośliwych: Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych wśród pacjentów biorących udział w poszczególnych badaniach była podobna w grupie otrzymującej bazyliksymab i grupie kontrolnej. Ogólnie zanotowano wystąpienie chłoniaka/choroby rozrostowej układu chłonnego u 0,1% (1/701) pacjentów otrzymujących bazyliksymab w porównaniu z 0,3% (2/595) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, zarówno w skojarzeniu z dwu- i trójlekową terapią immunosupresyjną. Inne nowotwory występowały z częstością 1,0% (7/701) u pacjentów otrzymujących bazyliksymab w porównaniu z 1,2% (7/595) u pacjentów w grupie placebo. W analizie porównawczej z dwóch pięcioletnich badań klinicznych, częstość występowania LPDs i raka były takie same tzn. w grupie bazyliksymabu 7% (21/295) i placebo 7% (21/291) (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania zakażeń: Całkowita częstość występowania i stopień ciężkości zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych wśród pacjentów leczonych bazyliksymabem lub placebo w skojarzeniu z dwu- lub trójlekową terapią immunosupresyjną były porównywalne między obiema grupami. Całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła 75,9% w grupie bazyliksymabu i 75,6% w grupie placebo, a częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła odpowiednio 26,1% i 24,8%. Częstość zakażeń CMV była podobna w obu grupach (14,6% i 17,3%) po terapii dwu- lub trójlekowej (patrz punkt 4.4).

Częstość i przyczyna zgonów w następstwie dwulekowej lub trójlekowej terapii były podobne w grupie otrzymującej bazyliksymab (2,9%) i placebo (2,6%). Najczęstszą przyczyną śmierci w obu grupach badanych było zakażenie (bazyliksymab = 1,3%, placebo = 1,4%). W analizie porównawczej z dwóch pięcioletnich badań klinicznych, częstość i przyczyna zgonów były podobne w obydwu grupach (bazyliksymab 15%, placebo 11%), a główną przyczyną zgonów były zaburzenia serca, takie jak niewydolność serca i zawał mięśnia sercowego (bazyliksymab 5%, placebo 4%).

Wykaz działań niepożądanych na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poniżej wymieniono działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, które ułożono zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie w populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze istnieje możliwość rzetelnej oceny częstości ich występowania.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości/anafilaktoidalne, takie jak wysypka, pokrzywka, świąd, kichanie, sapanie, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk płucny, niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, niewydolność oddechowa, zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4). Zespół uwalniania cytokin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, bazyliksymab był podawany pacjentom w pojedynczej dawce do 60 mg oraz w dawkach wielokrotnych do łącznej dawki 150 mg w ciągu 24 dni, bez żadnych ostrych działań niepożądanych.

Informacje dotyczące przedklinicznych danych toksykologicznych patrz punkt 5.3.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC02

Mechanizm działania

Bazyliksymab jest mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG_{1κ}) (chimerą), skierowanym przeciwko łańcuchowi α receptora dla interleukiny-2 (antygen CD25), który w czasie odpowiedzi na działanie antygeny ulega ekspresji na powierzchni limfocytów T. Bazyliksymab z dużym powinowactwem wybiórczo wiąże się (wartość K_D 0,1 nM) z antygenem CD25 na aktywowanych limfocytach T, przejawiając wysokie powinowactwo do receptora dla interleukiny-2 (IL-2R). W ten sposób blokuje przyłączenie interleukiny-2, stanowiące decydujący sygnał do proliferacji limfocytów T w komórkowej odpowiedzi immunologicznej towarzyszącej odrzucaniu alop przeszczepu. Całkowite i stałe blokowanie receptora dla interleukiny-2 utrzymuje się tak długo, jak długo stężenie bazyliksymabu w surowicy jest większe niż 0,2 µg/ml (co zwykle następuje do 4–6 tygodni po podaniu). Jeżeli stężenie leku zmniejszy się poniżej tego poziomu, ekspresja antygeny CD25 w ciągu 1–2 tygodni wraca do wartości sprzed leczenia. Bazyliksymab nie działa supresyjnie na szpik kostny.

Badania kliniczne

Skuteczność bazyliksymabu w zapobieganiu odrzucania przeszczepu po *de novo* transplantacji nerki, została wykazana w badaniach kontrolowanych z użyciem placebo wykonanych metodą podwójnie ślepej próby. Wyniki dwóch podstawowych, 12-miesięcznych badań wielośrodkowych (całkowita liczba pacjentów 722), porównujących bazyliksymab z placebo dowodzą, że bazyliksymab zastosowany jednocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami, statystycznie znamienne zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 6 (31% vs. 45%, p<0,001) i 12 (33% vs. 48%, p<0,001) miesięcy po transplantacji. Nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do przeżycia pacjentów w ciągu 6 i 12 miesięcy po transplantacji (32 przypadki utraty przeszczepu (9%) w okresie 12 miesięcy wśród pacjentów przyjmujących bazyliksymab oraz 37 przypadków utraty przeszczepu (10%) w grupie placebo). Częstość występowania przypadków ostrego odrzucania była znacznie mniejsza u pacjentów otrzymujących bazyliksymab i trójlekową terapię immunosupresyjną.

Wyniki dwóch wieloośrodkowych badań wykonanych metodą podwójnie ślepej próby porównujących bazyliksymab z placebo (całkowita liczba pacjentów 463) wykazały, że bazyliksymab zmniejsza statystycznie istotnie częstość występowania przypadków ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 6 miesięcy po transplantacji, kiedy równocześnie stosowano cyklosporynę w postaci mikroemulsji, kortykosteroidy i azatioprynę (21% vs 35%) lub mykofenolan mofetylu (15% vs 27%). W ciągu 6 miesięcy utrata przeszczepu wystąpiła u 6% pacjentów leczonych bazyliksymabem i u 10% pacjentów otrzymujących placebo. Profil działań niepożądanych pozostał w obu grupach porównywalny.

Analiza porównawcza z dwóch pięcioletnich otwartych badań klinicznych (586 pacjentów) nie wykazała statystycznie istotnej różnicy współczynnika przeżycia u pacjentów po transplantacji i utrzymania przeszczepu w grupie pacjentów, którym podawano bazyliksymab i w grupie placebo. Wykazano także, że wśród pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu w ciągu pierwszego roku po transplantacji było więcej przypadków utraty przeszczepu i zgonów po okresie następnych 5 lat niż u pacjentów bez odrzucenia. Bazyliksymab nie wpływał na te przypadki.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bazyliksymabu u dzieci i młodzieży były oceniane w dwóch badaniach klinicznych.

Bazyliksymab stosowano równocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji i steroidami w niekontrolowanym badaniu klinicznym u 41 pacjentów pediatrycznych poddanych *de novo* transplantacji nerki. Reakcja ostrego odrzucania wystąpiła u 14,6% pacjentów w ciągu 6 miesięcy po wykonaniu transplantacji i u 24,3% pacjentów po 12 miesiącach. Całkowity profil działań niepożądanych był zgodny z profilem występującym zwykle w grupie pacjentów pediatrycznych po transplantacji nerki oraz z profilem działań niepożądanych występujących u dorosłych w kontrolowanych badaniach po przeszczepie.

W 12-miesięcznym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, badano bazyliksymab w skojarzeniu z cyklosporyną w postaci mikroemulsji, mykofenolanem mofetylu i steroidami w populacji dzieci i młodzieży, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerek. Głównym celem badania było wykazanie przewagi takiego skojarzenia w porównaniu do skojarzenia cyklosporyny w postaci mikroemulsji, mykofenolanu mofetylu i steroidów w leczeniu zapobiegawczym ostrego odrzucania. Spośród 202 pacjentów 104 zrandomizowano do grupy bazyliksymabu, a 98 do grupy placebo. Wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli czasu do pierwszego epizodu ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji (BPAR) lub do niepowodzenia leczenia rozumianego jako utrata przeszczepu, zgon lub przypuszczalne odrzucenie przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji stwierdzono u 16,7% pacjentów otrzymujących bazyliksymab oraz u 21,7% pacjentów otrzymujących placebo. Po włączeniu granicznych przypadków odrzucania do pierwszorzędnego punktu końcowego, częstość jego występowania wyniosła odpowiednio 26,0% i 23,9% bez istotnych statystycznie różnic między bazyliksymabem a grupami placebo (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Częstość występowania BPAR wyniosła 9,4% w grupie bazyliksymabu i 17,4% w grupie placebo (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Po włączeniu granicznych przypadków odrzucania, częstości te wyniosły odpowiednio 20,8% i 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich rodzaj były porównywalne w obu grupach oraz zgodne z przewidywaniami dla poszczególnych schematów leczenia i choroby podstawowej.

Immunogenność

Wśród 339 pacjentów po transplantacji nerki leczonych bazyliksymabem i badanych w kierunku występowania przeciwciał antyidiotypowych, u 4 (1,2%) wystąpiła odpowiedź immunologiczna z wytworzeniem przeciwciał antyidiotypowych. W badaniu klinicznym, w grupie 172 pacjentów po transplantacji nerki otrzymujących bazyliksymab, częstość występowania ludzkich przeciwciał przeciwko antygenom mysim (HAMA) wyniosła 2/138 u pacjentów bez ekspozycji na muromonab-CD3, natomiast u pacjentów, którzy otrzymywali równocześnie muromonab-CD3 - 4/34. Dostępne

dane kliniczne dotyczące zastosowania muromonabu-CD3, u pacjentów uprzednio leczonych bazyliksymabem sugerują, że nie jest wykluczone późniejsze stosowanie muromonabu-CD3 lub innych produktów zawierających mysie przeciwciała przeciwlifocytowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

U dorosłych pacjentów, poddanych zabiegowi transplantacji nerki, przeprowadzono badania farmakokinetyki po podaniu jednej dawki oraz dawek wielokrotnych. Łączna dawka wynosiła od 20 mg do 60 mg. Największe stężenie w surowicy, po podaniu 20 mg leku w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut, wynosi $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Wraz ze zwiększeniem podawanej dawki, od 20 mg do 60 mg, stwierdzono proporcjonalne zwiększenie C_{max} oraz AUC. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi $8,6 \pm 4,1$ l. Wielkość oraz stopień dystrybucji do różnych kompartmentów ustroju, nie zostały całkowicie zbadane. Badania z użyciem ludzkich tkanek *in vitro* wykazują, że bazyliksymab wiąże się tylko z aktywowanymi limfocytami oraz makrofagami/monocytami. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi $7,2 \pm 3,2$ dnia. Całkowity klirens wynosi 41 ± 19 ml/h.

U dorosłych pacjentów nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu masy ciała oraz płci na objętość dystrybucji i klirens. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie był zależny od wieku, płci ani rasy.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę bazyliksymabu badano u 39 pacjentów pediatrycznych po *de novo* transplantacji nerki. U niemowląt i dzieci (1–11 lat, $n=25$) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła $4,8 \pm 2,1$ l, okres półtrwania wynosił $9,5 \pm 4,5$ dnia, a klirens - 17 ± 6 ml/h. Objętość dystrybucji i klirens były zmniejszone o około 50% w porównaniu z osobami dorosłymi po transplantacji nerki. Oznaczone parametry farmakokinetyczne nie były w sposób istotny klinicznie zależne od wieku (1–11 lat), masy ciała (9–37 kg), ani powierzchni ciała ($0,44$ – $1,20$ m²) w tej grupie wiekowej. U młodocianych (w wieku 12–16 lat, $n=14$), objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła $7,8 \pm 5,1$ l, okres półtrwania $9,1 \pm 3,9$ dni, a klirens 31 ± 19 ml/h. W przypadku młodocianych, wartości oznaczonych parametrów farmakokinetycznych były podobne do obserwowanych u osób dorosłych po transplantacji nerki. U 13 pacjentów badano związek pomiędzy stężeniem w surowicy a wysyceniem receptorów, zależność była podobna do obserwowanej u osób dorosłych po transplantacji nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano żadnych objawów toksycznych, kiedy bazyliksymab był podawany dożylnie małpom rhesus, zarówno w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu, przez 4 tygodnie, po których następował 8-tygodniowy okres odstawienia leku, jak też w dawce 24 mg/kg mc. raz na tydzień przez 39 tygodni, po których następował 13-tygodniowy okres odstawienia leku. W 39-tygodniu badania, największe dawki prowadziły do około 1 000-krotnie większej wartości AUC w porównaniu do obserwowanych u pacjentów po transplantacji nerki, którym podawano zaleconą dawkę kliniczną w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

U małp cynomolgous nie stwierdzono wpływu toksycznego na ciężarne samice, działania embriotoksycznego ani teratogennego, gdy bazyliksymab podawano podczas okresu organogenezy we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach do 5 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu.

W badaniach *in vitro* nie obserwowano działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Potasu diwodorofosforan
Disodu fosforan, bezwodny
Sodu chlorek
Sacharoza
Mannitol (E421)
Glicyna

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata

Chemiczne i fizyczne właściwości roztworu są zachowane przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Simulect proszek

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z szarym, pokrytym fluorowaną żywicą korkiem z gumy butylowej, utrzymywany przy pomocy aluminiowej taśmy w formie kryzy z niebieskim, polipropylenowym wieczkiem, zawierająca 20 mg bazyliksymabu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Rozpuszczalnik

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań.

Simulect jest dostępny także w fiolkach zawierających 10 mg bazyliksymabu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

Aby przygotować roztwór do infuzji lub wstrzyknięcia, do fiolki produktu leczniczego Simulect zawierającej proszek, należy w warunkach aseptycznych dodać 5 ml wody do wstrzykiwań z ampułki załączonej do opakowania. W celu rozpuszczenia proszku, należy wstrząsnąć delikatnie fiolkę unikając spienienia. Zaleca się podanie przygotowanego bezbarwnego, klarownego do opalizującego

roztworu natychmiast po przygotowaniu. Zaleca się, aby rozpuszczony produkt był sprawdzony metodą wizualną pod względem braku zanieczyszczeń nierozpuszczalnych przed podaniem. Nie należy stosować, jeśli widoczne są zanieczyszczenia. Po rozpuszczeniu roztwór zachowuje chemiczne i fizyczne właściwości przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada stosujący.

Jeśli przygotowany roztwór nie został użyty w ciągu 24 godzin, należy go wyrzucić.

Przygotowany roztwór jest izotoniczny i może być podawany jako wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub po rozcieńczeniu do objętości 50 ml lub większej roztworem soli fizjologicznej lub glukozy 50 mg/ml (5%) w postaci infuzji dożylnej.

Ponieważ brak jest danych dotyczących zgodności produktu leczniczego Simulect z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie, produkt leczniczy Simulect nie powinien być mieszany z innymi produktami leczniczymi i powinien być zawsze podawany przez osobny zestaw infuzyjny.

Potwierdzono zgodność z wieloma zestawami infuzyjnymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/084/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 października 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simulect 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 10 mg bazyliksymabu.

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 4 mg bazyliksymabu*.

* rekombinowane mysie/ludzkie chimeryczne przeciwciało monoklonalne, wyprodukowane w linii komórkowej mysiego szpiczaka przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA, skierowane przeciwko łańcuchowi α (antygenowi CD25) receptora dla interleukiny 2.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Simulect jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania ostremu odrzucaniu przeszczepu po *de novo* allogenicznej transplantacji nerki u dorosłych i dzieci (1-17 lat) (patrz punkt 4.2). Jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z leczeniem immunosupresyjnym cyklosporyną w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami u pacjentów z panelem przeciwciał reaktywnych poniżej 80% lub w trójlekowej podtrzymującej terapii immunosupresyjnej, w skład której wchodzi: cyklosporyna w postaci mikroemulsji, kortykosteroidy oraz azatiopryna lub mykofenolan mofetylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Simulect powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu. Podawanie produktu leczniczego Simulect powinno być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.

Produktu leczniczego Simulect **nie wolno** podawać dopóki nie ma całkowitej pewności, że pacjent zostanie poddany transplantacji i równoczesnej immunosupresji.

Simulect jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z leczeniem immunosupresyjnym cyklosporyną w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami. Może być stosowany w trójlekowej terapii immunosupresyjnej w skład której wchodzi: cyklosporyna w postaci mikroemulsji, kortykosteroidy, oraz azatiopryna lub mykofenolan mofetylu.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież (1–17 lat)

U dzieci ważących mniej niż 35 kg zalecana dawka całkowita wynosi 20 mg, podana w dwóch dawkach po 10 mg. U pacjentów pediatrycznych ważących 35 kg i więcej zalecaną dawką jest dawka stosowana u dorosłych, tj. dawka całkowita 40 mg, podana w dwóch dawkach po 20 mg.

Pierwszą dawkę powinna zostać podana w ciągu 2 godzin przed zabiegiem transplantacji. Druga dawka powinna być podana 4 dni po transplantacji. Nie należy podawać drugiej dawki leku w przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości na Simulect lub powikłań pooperacyjnych, takich jak utrata przeszczepu (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Całkowita dawka standardowa wynosi 40 mg, podana w dwóch dawkach po 20 mg.

Pierwsza dawka 20 mg powinna zostać podana w ciągu 2 godzin przed zabiegiem transplantacji. Druga dawka 20 mg powinna być podana 4 dni po transplantacji. Nie należy podawać drugiej dawki leku w przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości na Simulect lub powikłań pooperacyjnych, takich jak utrata przeszczepu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Simulect u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Jednak brak jest przesłanek wskazujących na to, aby osoby starsze wymagały odmiennego dawkowania niż inni dorośli pacjenci.

Sposób podawania

Roztwór produktu leczniczego Simulect może być podawany jako wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub w 20–30 minutowej infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Simulect muszą być leczeni w odpowiednio przygotowanych ośrodkach (personel i wyposażenie) mających laboratorium oraz oddział intensywnej opieki wyposażony w środki do leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Leczenie immunosupresyjne, włączając leczenie z zastosowaniem kombinacji leków zwiększa skłonność do zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, zakażeń prowadzących do zgonów oraz posocznicy: ryzyko zwiększa się wraz z całkowitą siłą immunosupresji.

Produktu leczniczego Simulect **nie wolno** podawać dopóki nie ma całkowitej pewności, że pacjent zostanie poddany transplantacji i równoczesnej immunosupresji.

Reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, ostre (występujące w ciągu 24 godzin) reakcje nadwrażliwości obserwowano zarówno po pierwszym jak i po powtórnym podaniu produktu leczniczego Simulect. Były to reakcje anafilaktoidalne, takie jak: wysypka, pokrzywka, świąd, kichanie, sapanie, niedociśnienie, tachykardia, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc, niewydolność serca, niewydolność oddechowa i zespół przesiąkania włosniczek. Jeśli wystąpi reakcja ciężkiej nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Simulect musi być przerwane i nie należy podawać kolejnych dawek tego produktu. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Simulect u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali ten lek. Narastająca liczba dowodów wskazuje, że w pewnej podgrupie pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Do grupy tej należą pacjenci, u których po pierwszym podaniu produktu leczniczego Simulect, przedwcześnie przerwano

podawanie drugiego leku immunosupresyjnego z powodu, na przykład, zaniechania transplantacji lub ze względu na wczesną utratę przeszczepu. U niektórych z tych pacjentów, po ponownym podaniu produktu leczniczego Simulect przed kolejnym przeszczepieniem obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości.

Nowotwory i zakażenia

Pacjenci po transplantacji otrzymujący leczenie immunosupresyjne będące skojarzeniem leków, w tym bazyliksymab lub bez bazyliksymabu, są w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju chorób proliferacyjnych układu chłonnego (LPDs) (takich jak chłoniak) oraz zakażeń oportunistycznych (takich jak zakażenie wirusem cytomegalii [CMV], BK wirusem). W badaniach klinicznych częstość występowania zakażeń oportunistycznych była podobna u pacjentów stosujących schematy leczenia immunosupresyjnego z produktem leczniczym Simulect lub bez niego. W analizie zbiorczej dwóch przedłużonych do pięciu lat badań nie odnotowano różnic w częstości występowania nowotworów złośliwych i LPDs między schematami leczenia immunosupresyjnego w skojarzeniu z bazyliksymabem lub bez (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Brak jest dostępnych danych zarówno o wpływie żywych i nieaktywnych szczepionek, jak i przenoszeniu zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Simulect. Mimo to, nie zaleca się stosowania żywych szczepionek u pacjentów z zahamowaniem czynności układu immunologicznego. Z tego względu, u pacjentów stosujących produkt leczniczy Simulect należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek. Szczepionki nieaktywne mogą być podawane pacjentom z immunosupresją, jednak odpowiedź na szczepienie może zależeć od stopnia immunosupresji u danego pacjenta, dlatego szczepienie podczas terapii produktem leczniczym Simulect może być mniej skuteczne.

Stosowanie w transplantacji serca

Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Simulect w zapobieganiu ostrego odrzucenia allogenicznych transplantacji narządów litych z wyjątkiem nerek. W kilku małych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów po przeszczepie serca poważne zdarzenia niepożądane dotyczące serca, takie jak zatrzymanie serca (2,2%), trzepotanie przedsionków (1,9%) i kołatania serca (1,4%) były zgłaszane częściej po zastosowaniu produktu leczniczego Simulect niż innych leków indukcyjnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy oczekiwać żadnych interakcji metabolicznych z innymi lekami, ponieważ bazyliksymab jest immunoglobuliną.

W trakcie badań klinicznych oprócz cyklosporyny w postaci mikroemulsji, steroidów, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu podawano inne leki, standardowo stosowane w przypadku transplantacji narządów, bez zwiększenia ilości działań niepożądanych. Do tych równocześnie podawanych leków należały: działające układowo leki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, leki przeciwbólowe, leki przeciwnadciśnieniowe z grupy leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów wapnia i leków moczopędnych.

Obecność ludzkich przeciwciał przeciwko antygenom mysim (human antimurine antibody, HAMA), stwierdzona w badaniu klinicznym w grupie 172 pacjentów leczonych bazyliksymabem, nie miała istotnego znaczenia dla klinicznej tolerancji produktu. U pacjentów bez ekspozycji na muromonab-CD3 (OKT3), częstość występowania HAMA wynosiła 2/138, a u pacjentów, którzy równocześnie otrzymali muromonab-CD3 - 4/34. Zastosowanie bazyliksymabu nie wyklucza późniejszego leczenia za pomocą produktów zawierających mysie przeciwciała antylimfocytowe.

W oryginalnym badaniu III fazy, podczas pierwszych 3 miesięcy po transplantacji u 14% pacjentów otrzymujących bazyliksymab i u 27% pacjentów z grupy placebo, wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepu leczone za pomocą przeciwciał (OKT3 lub globulina antytymocytna/globulina antylimfocytna [ATG/ALG]), bez zwiększenia częstości działań niepożądanych lub zakażeń w grupie otrzymującej bazyliksymab w porównaniu z grupą placebo.

W trzech badaniach klinicznych oceniano zastosowanie bazyliksymabu w połączeniu z trójlekową terapią immunosupresyjną, zawierającą azatioprynę lub mykofenolan mofetylu. Całkowity klirens bazyliksymabu był zmniejszony średnio o 22% kiedy do cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidów dołączono azatioprynę. Całkowity klirens bazyliksymabu był zmniejszony średnio o 51% kiedy do cyklosporyny w postaci mikroemulsji i kortykosteroidów dołączono mykofenolan mofetylu. Zastosowanie bazyliksymabu z trójlekową terapią immunosupresyjną, w skład której wchodziła azatiopryna lub mykofenolan mofetylu nie spowodowało zwiększenia ilości działań niepożądanych lub zakażeń w grupie otrzymującej bazyliksymab w porównaniu z grupą, której podawano placebo (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Simulect jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3). Bazyliksymab może wywierać niebezpieczne działanie imunosupresyjne w okresie ciąży oraz na noworodki karmione piersią przez matki, których mleko zawiera bazyliksymab. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 16 tygodni po okresie leczenia.

Brak danych dotyczących przenikania bazyliksymabu do mleka zwierząt i ludzi. Jednakże, biorąc pod uwagę, że bazyliksymab jest IgG₁, należy oczekiwać, że będzie on przenikał do mleka. Dlatego nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Simulect.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bazyliksymab był oceniany w 4 kontrolowanych placebo, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po transplantacji nerki jako lek indukcyjny w skojarzeniu z następującymi schematami leczenia immunosupresyjnego: cyklosporyna w postaci emulsji i kortykosteroidy w dwóch badaniach (346 i 380 pacjentów); cyklosporyna w postaci mikroemulsji, azatiopryna i kortykosteroidy w jednym badaniu (340 pacjentów) i cyklosporyna w postaci emulsji, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy w kolejnym badaniu (123 pacjentów). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci zostały uzyskane w jednym otwartym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym u pacjentów po przeszczepie nerki (41 pacjentów).

Częstość występowania działań niepożądanych: W powyższych 4 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych profil działań niepożądanych u 590 pacjentów leczonych bazyliksymabem w zalecanych dawkach, był porównywalny do obserwowanego u 595 pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w całkowitej ilości działań niepożądanych związanych z leczeniem, wśród wszystkich pacjentów w poszczególnych badaniach między grupą otrzymującą bazyliksymab (7,1% - 40%) i grupą otrzymującą placebo (7,6% - 39%).

Pacjenci dorośli

W wyniku stosowania dwulekowej lub trójlekowej terapii najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 20%) w obu badanych grupach (bazyliksymab vs. placebo) były: zaparcie, zakażenia układu moczowego, ból, nudności, obrzęki obwodowe, nadciśnienie, niedokrwistość, bóle głowy, hiperkaliemia, hipercholesterolemia, powikłania ze strony rany pooperacyjnej, zwiększenie

masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny w krwi, hipofosfatemia, biegunka i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dzieci i młodzież

W wyniku dwulekowej terapii w obu (< 35 kg mc. vs ≥ 35 kg mc.) badanych grupach najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 20%) były: zakażenia układu moczowego, nadmierne owłosienie, zapalenie błony śluzowej nosa, podwyższona temperatura ciała, nadciśnienie, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe, posocznica i zaparcie.

Częstość występowania nowotworów złośliwych: Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych wśród pacjentów biorących udział w poszczególnych badaniach była podobna w grupie otrzymującej bazyliksymab i grupie kontrolnej. Ogólnie zanotowano wystąpienie chłoniaka/choroby rozrostowej układu chłonnego u 0,1% (1/701) pacjentów otrzymujących bazyliksymab w porównaniu z 0,3% (2/595) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, zarówno w skojarzeniu z dwu- i trójlekową terapią immunosupresyjną. Inne nowotwory występowały z częstością 1,0% (7/701) u pacjentów otrzymujących bazyliksymab w porównaniu z 1,2% (7/595) u pacjentów w grupie placebo. W analizie porównawczej z dwóch pięcioletnich badań klinicznych, częstość występowania LPDs i raka były takie same tzn. w grupie bazyliksymabu 7% (21/295) i placebo 7% (21/291) (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania zakażeń: Całkowita częstość występowania i stopień ciężkości zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych wśród pacjentów leczonych bazyliksymabem lub placebo w skojarzeniu z dwu- lub trójlekową terapią immunosupresyjną były porównywalne między obiema grupami. Całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła 75,9% w grupie bazyliksymabu i 75,6% w grupie placebo, a częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła odpowiednio 26,1% i 24,8%. Częstość zakażeń CMV była podobna w obu grupach (14,6% i 17,3%) po terapii dwu- lub trójlekowej (patrz punkt 4.4).

Częstość i przyczyna zgonów w następstwie dwulekowej lub trójlekowej terapii były podobne w grupie otrzymującej bazyliksymab (2,9%) i placebo (2,6%). Najczęstszą przyczyną śmierci w obu grupach badanych było zakażenie (bazyliksymab = 1,3%, placebo = 1,4%). W analizie porównawczej z dwóch pięcioletnich badań klinicznych, częstość i przyczyna zgonów były podobne w obydwu grupach (bazyliksymab 15%, placebo 11%), a główną przyczyną zgonów były zaburzenia serca, takie jak niewydolność serca i zawał mięśnia sercowego (bazyliksymab 5%, placebo 4%).

Wykaz działań niepożądanych na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poniżej wymieniono działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, które ułożono zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie w populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze istnieje możliwość rzetelnej oceny częstości ich występowania.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości/anafilaktoidalne, takie jak wysypka, pokrzywka, świąd, kichanie, sapanie, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk płucny, niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, niewydolność oddechowa, zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4). Zespół uwalniania cytokin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie bilansu korzyści/ryzyka dla danego produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, bazyliksymab był podawany pacjentom w pojedynczej dawce do 60 mg oraz w dawkach wielokrotnych do łącznej dawki 150 mg w ciągu 24 dni, bez żadnych ostrych działań niepożądanych.

Informacje dotyczące przedklinicznych danych toksykologicznych patrz punkt 5.3.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC02

Mechanizm działania

Bazyliksymab jest mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG_{1κ}) (chimerą), skierowanym przeciwko łańcuchowi α receptora dla interleukiny-2 (antygen CD25), który w czasie odpowiedzi na działanie antygeny ulega ekspresji na powierzchni limfocytów T. Bazyliksymab z dużym powinowactwem wybiórczo wiąże się (wartość K_D 0,1 nM) z antygenem CD25 na aktywowanych limfocytach T, przejawiając wysokie powinowactwo do receptora dla interleukiny-2 (IL-2R). W ten sposób blokuje przyłączenie interleukiny-2, stanowiące decydujący sygnał do proliferacji limfocytów T w komórkowej odpowiedzi immunologicznej towarzyszącej odrzucaniu alop przeszczepu. Całkowite i stałe blokowanie receptora dla interleukiny-2 utrzymuje się tak długo, jak długo stężenie bazyliksymabu w surowicy jest większe niż 0,2 µg/ml (co zwykle następuje do 4–6 tygodni po podaniu). Jeżeli stężenie leku zmniejszy się poniżej tego poziomu, ekspresja antygeny CD25 w ciągu 1–2 tygodni wraca do wartości sprzed leczenia. Bazyliksymab nie działa supresyjnie na szpik kostny.

Badania kliniczne

Skuteczność bazyliksymabu w zapobieganiu odrzucania przeszczepu po *de novo* transplantacji nerki, została wykazana w badaniach kontrolowanych z użyciem placebo wykonanych metodą podwójnie ślepej próby. Wyniki dwóch podstawowych, 12-miesięcznych badań wielośrodkowych (całkowita liczba pacjentów 722), porównujących bazyliksymab z placebo dowodzą, że bazyliksymab zastosowany jednocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji oraz kortykosteroidami, statystycznie znamienne zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 6 (31% vs. 45%, p<0,001) i 12 (33% vs. 48%, p<0,001) miesięcy po transplantacji. Nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do przeżycia pacjentów w ciągu 6 i 12 miesięcy po transplantacji (32 przypadki utraty przeszczepu (9%) w okresie 12 miesięcy wśród pacjentów przyjmujących bazyliksymab oraz 37 przypadków utraty przeszczepu (10%) w grupie placebo). Częstość występowania przypadków ostrego odrzucania była znacznie mniejsza u pacjentów otrzymujących bazyliksymab i trójlekową terapię immunosupresyjną.

Wyniki dwóch wieloośrodkowych badań wykonanych metodą podwójnie ślepej próby porównujących bazyliksymab z placebo (całkowita liczba pacjentów 463) wykazały, że bazyliksymab zmniejsza statystycznie istotnie częstość występowania przypadków ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 6 miesięcy po transplantacji, kiedy równocześnie stosowano cyklosporynę w postaci mikroemulsji, kortykosteroidy i azatioprynę (21% vs 35%) lub mykofenolan mofetylu (15% vs 27%). W ciągu 6 miesięcy utrata przeszczepu wystąpiła u 6% pacjentów leczonych bazyliksymabem i u 10% pacjentów otrzymujących placebo. Profil działań niepożądanych pozostał w obu grupach porównywalny.

Analiza porównawcza z dwóch pięcioletnich otwartych badań klinicznych (586 pacjentów) nie wykazała statystycznie istotnej różnicy współczynnika przeżycia u pacjentów po transplantacji i utrzymania przeszczepu w grupie pacjentów, którym podawano bazyliksymab i w grupie placebo. Wykazano także, że wśród pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu w ciągu pierwszego roku po transplantacji było więcej przypadków utraty przeszczepu i zgonów po okresie następnych 5 lat niż u pacjentów bez odrzucenia. Bazyliksymab nie wpływał na te przypadki.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bazyliksymabu u dzieci i młodzieży były oceniane w dwóch badaniach klinicznych.

Bazyliksymab stosowano równocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji i steroidami w niekontrolowanym badaniu klinicznym u 41 pacjentów pediatrycznych poddanych *de novo* transplantacji nerki. Reakcja ostrego odrzucania wystąpiła u 14,6% pacjentów w ciągu 6 miesięcy po wykonaniu transplantacji i u 24,3% pacjentów po 12 miesiącach. Całkowity profil działań niepożądanych był zgodny z profilem występującym zwykle w grupie pacjentów pediatrycznych po transplantacji nerki oraz z profilem działań niepożądanych występujących u dorosłych w kontrolowanych badaniach po przeszczepie.

W 12-miesięcznym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, badano bazyliksymab w skojarzeniu z cyklosporyną w postaci mikroemulsji, mykofenolanem mofetylu i steroidami w populacji dzieci i młodzieży, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerek. Głównym celem badania było wykazanie przewagi takiego skojarzenia w porównaniu do skojarzenia cyklosporyny w postaci mikroemulsji, mykofenolanu mofetylu i steroidów w leczeniu zapobiegawczym ostrego odrzucania. Spośród 202 pacjentów 104 zrandomizowano do grupy bazyliksymabu, a 98 do grupy placebo. Wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli czasu do pierwszego epizodu ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego w biopsji (BPAR) lub do niepowodzenia leczenia rozumianego jako utrata przeszczepu, zgon lub przypuszczalne odrzucenie przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji stwierdzono u 16,7% pacjentów otrzymujących bazyliksymab oraz u 21,7% pacjentów otrzymujących placebo. Po włączeniu granicznych przypadków odrzucania do pierwszorzędnego punktu końcowego, częstość jego występowania wyniosła odpowiednio 26,0% i 23,9% bez istotnych statystycznie różnic między bazyliksymabem a grupami placebo (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Częstość występowania BPAR wyniosła 9,4% w grupie bazyliksymabu i 17,4% w grupie placebo (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Po włączeniu granicznych przypadków odrzucania, częstości te wyniosły odpowiednio 20,8% i 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich rodzaj były porównywalne w obu grupach oraz zgodne z przewidywaniami dla poszczególnych schematów leczenia i choroby podstawowej.

Immunogenność

Wśród 339 pacjentów po transplantacji nerki leczonych bazyliksymabem i badanych w kierunku występowania przeciwciał antyidiotypowych, u 4 (1,2%) wystąpiła odpowiedź immunologiczna z wytworzeniem przeciwciał antyidiotypowych. W badaniu klinicznym, w grupie 172 pacjentów po transplantacji nerki otrzymujących bazyliksymab, częstość występowania ludzkich przeciwciał przeciwko antygenom mysim (HAMA) wyniosła 2/138 u pacjentów bez ekspozycji na muromonab-CD3, natomiast u pacjentów, którzy otrzymywali równocześnie muromonab-CD3 - 4/34. Dostępne

dane kliniczne dotyczące zastosowania muromonabu-CD3, u pacjentów uprzednio leczonych bazyliksymabem sugerują, że nie jest wykluczone późniejsze stosowanie muromonabu-CD3 lub innych produktów zawierających mysie przeciwciała przeciwlifocytowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

U dorosłych pacjentów, poddanych zabiegowi transplantacji nerki, przeprowadzono badania farmakokinetyki po podaniu jednej dawki oraz dawek wielokrotnych. Łączna dawka wynosiła od 20 mg do 60 mg. Największe stężenie w surowicy, po podaniu 20 mg leku w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut, wynosi $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Wraz ze zwiększeniem podawanej dawki, od 20 mg do 60 mg, stwierdzono proporcjonalne zwiększenie C_{max} oraz AUC. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi $8,6 \pm 4,1$ l. Wielkość oraz stopień dystrybucji do różnych kompartmentów ustroju, nie zostały całkowicie zbadane. Badania z użyciem ludzkich tkanek *in vitro* wykazują, że bazyliksymab wiąże się tylko z aktywowanymi limfocytami oraz makrofagami/monocytami. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi $7,2 \pm 3,2$ dnia. Całkowity klirens wynosi 41 ± 19 ml/h.

U dorosłych pacjentów nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu masy ciała oraz płci na objętość dystrybucji i klirens. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie był zależny od wieku, płci ani rasy.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę bazyliksymabu badano u 39 pacjentów pediatrycznych po *de novo* transplantacji nerki. U niemowląt i dzieci (1–11 lat, $n=25$) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła $4,8 \pm 2,1$ l, okres półtrwania wynosił $9,5 \pm 4,5$ dnia, a klirens - 17 ± 6 ml/h. Objętość dystrybucji i klirens były zmniejszone o około 50% w porównaniu z osobami dorosłymi po transplantacji nerki. Oznaczone parametry farmakokinetyczne nie były w sposób istotny klinicznie zależne od wieku (1–11 lat), masy ciała (9–37 kg), ani powierzchni ciała ($0,44$ – $1,20$ m²) w tej grupie wiekowej. U młodocianych (w wieku 12–16 lat, $n = 14$), objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła $7,8 \pm 5,1$ l, okres półtrwania $9,1 \pm 3,9$ dni, a klirens 31 ± 19 ml/h. W przypadku młodocianych, wartości oznaczonych parametrów farmakokinetycznych były podobne do obserwowanych u osób dorosłych po transplantacji nerki. U 13 pacjentów badano związek pomiędzy stężeniem w surowicy a wysyceniem receptorów, zależność była podobna do obserwowanej u osób dorosłych po transplantacji nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano żadnych objawów toksycznych, kiedy bazyliksymab był podawany dożylnie małpom rhesus, zarówno w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu, przez 4 tygodnie, po których następował 8-tygodniowy okres odstawienia leku, jak też w dawce 24 mg/kg mc. raz na tydzień przez 39 tygodni, po których następował 13-tygodniowy okres odstawienia leku. W 39-tygodniu badania, największe dawki prowadziły do około 1 000-krotnie większej wartości AUC w porównaniu do obserwowanych u pacjentów po transplantacji nerki, którym podawano zaleconą dawkę kliniczną w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

U małp cynomolgous nie stwierdzono wpływu toksycznego na ciężarne samice, działania embriotoksycznego ani teratogennego, gdy bazyliksymab podawano podczas okresu organogenezy we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach do 5 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu.

W badaniach *in vitro* nie obserwowano działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Potasu diwodorofosforan
Disodu fosforan, bezwodny
Sodu chlorek
Sacharoza
Mannitol (E421)
Glicyna

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata

Chemiczne i fizyczne właściwości roztworu są zachowane przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Simulect proszek

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z szarym, pokrytym fluorowaną żywicą korkiem z gumy butylowej, utrzymywany przy pomocy aluminiowej taśmy w formie kryzy z niebieskim, polipropylenowym wieczkiem, zawierająca 10 mg bazyliksymabu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Rozpuszczalnik

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań.

Simulect jest dostępny także we fiolkach zawierających 20 mg bazyliksymabu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

W celu przygotowania roztworu do infuzji lub wstrzyknięcia, należy pobrać w warunkach aseptycznych 2,5 ml wody do wstrzykiwań z załączonej ampułki 5 ml i dodać do fiolki zawierającej produkt leczniczy Simulect proszek. W celu rozpuszczenia proszku, należy wstrząsnąć delikatnie fiolkę unikając spienienia. Zaleca się podanie przygotowanego bezbarwnego, klarownego do

opalizującego roztworu natychmiast po przygotowaniu. Zaleca się, aby rozpuszczony produkt był sprawdzony metodą wizualną pod względem braku zanieczyszczeń nierozpuszczalnych przed podaniem. Nie należy stosować, jeśli widoczne są zanieczyszczenia. Po rozpuszczeniu roztwór zachowuje chemiczne i fizyczne właściwości przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada stosujący.

Jeśli przygotowany roztwór nie został użyty w ciągu 24 godzin, należy go wyrzucić.

Przygotowany roztwór jest izotoniczny i może być podawany jako wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub po rozcieńczeniu do objętości 25 ml lub większej roztworem soli fizjologicznej lub glukozy 50 mg/ml (5%) w postaci infuzji dożylnej.

Ponieważ brak jest danych dotyczących zgodności produktu leczniczego Simulect z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie, produkt leczniczy Simulect nie powinien być mieszany z innymi produktami leczniczymi i powinien być zawsze podawany przez osobny zestaw infuzyjny.

Potwierdzono zgodność z wieloma zestawami infuzyjnymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/084/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 października 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>