

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 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

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 rekonstrukcji 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 powtórny 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 włósniczek. 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 kołatanie serca (1,4%) były zgłaszane częściej po zastosowaniu produktu leczniczego Simulect niż innych leków indukcyjnych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

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

Simulect nie ma wpływu 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 włosniczek (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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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-ludzkiem 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 znacząco 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 wielośrodkowych 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, wielośrodkowym, 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 odrzucenia. 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 odrzucenia 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) wynosiła 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 tego 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 fiołki 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 fiołkę 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

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 rekonstrukcji 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 powtórny 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 włósniczek. 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

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 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

Simulect nie ma wpływu 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 włosniczek (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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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-ludzkiem 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 znacząco 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 wielośrodkowych 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, wielośrodkowym, 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 odrzucenia. 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 odrzucenia 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) wynosiła 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 tego 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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 20 mg bazyliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także potasu diwodorofosforan; disodu fosforan, bezwodny; sodu chlorek; sacharozę; mannitol (E421); glicynę.

Ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

1 fiolka z 20 mg proszku

1 ampułka z 5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Stosować natychmiast po przygotowaniu roztworu (roztwór zachowuje właściwości chemiczne i fizyczne w temperaturze 2°C - 8°C przez 24 godziny lub w temperaturze pokojowej przez 4 godziny).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/084/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Otwierać w tym miejscu.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILL'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Simulect 20 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
bazyliksymab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla leku Simulect
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz ulotka dołączona do opakowania

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 10 mg bazyliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także potasu diwodorofosforan; disodu fosforan, bezwodny; sodu chlorek; sacharozę; mannitol (E421); glicynę.

Ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

1 fiolka z 10 mg proszku

1 ampułka z 5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Stosować natychmiast po przygotowaniu roztworu (roztwór zachowuje właściwości chemiczne i fizyczne w temperaturze 2°C - 8°C przez 24 godziny lub w temperaturze pokojowej przez 4 godziny).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/084/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Otwierać w tym miejscu.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILL'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Simulect 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
bazyliksymab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla leku Simulect
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz ulotka dołączona do opakowania

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

bazyliksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki zanim otrzyma się lek, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Simulect i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Simulect
3. Jak jest podawany lek Simulect
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Simulect
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Simulect i w jakim celu się go stosuje

Lek Simulect należy do grupy leków immunosupresyjnych. Podawany jest w warunkach szpitalnych dorosłym, młodzieży i dzieciom, którzy mają być poddani przeszczepieniu nerki. Leki immunosupresyjne zmniejszają reakcję organizmu na czynniki rozpoznawane jako „obce”, takie jak przeszczepione narządy. System immunologiczny organizmu rozpoznaje przeszczepiony narząd jako ciało obce i próbuje go wyeliminować. Lek Simulect działa hamując produkcję komórek układu immunologicznego, które atakują przeszczepione narządy.

Lek Simulect jest podawany tylko w dwóch dawkach, w szpitalu, w okresie okołotransplantacyjnym. Lek Simulect stosuje się w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu w okresie pierwszych 4–6 tygodni po transplantacji, kiedy występuje największa skłonność do odrzucania przeszczepu. W tym samym czasie podaje się również inne leki chroniące nową, przeszczepioną nerkę, takie jak cyklosporyna i kortykosteroidy, również po wyjściu ze szpitala.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Simulect

Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy pytać lekarza prowadzącego, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Kiedy nie wolno stosować leku Simulect

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na bazyliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Simulect wymienionych w punkcie 6. „Co zawiera lek Simulect”. Należy poinformować lekarza w przypadku podejrzenia występowania w przeszłości reakcji alergicznych na którykolwiek z tych składników;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Simulect należy omówić to z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą:

- jeśli pacjent był wcześniej biorcą przeszczepu, który już po krótkim czasie stał się niewydolny;
- jeśli pacjent był wcześniej skierowany na salę operacyjną w celu wykonania przeszczepienia, jednak transplantacja nie została przeprowadzona.

W takim przypadku pacjent mógł wcześniej otrzymywać lek Simulect. Lekarz to sprawdzi i omówi z pacjentem możliwość ponownego podania leku.

Jeśli konieczne jest szczepienie należy najpierw zasięgnąć porady lekarza.

Lek Simulect a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Lek Simulect może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, ale dostępne informacje są ograniczone. Lekarz prowadzący może poinformować o tym pacjenta, zanim zleci podanie leku Simulect.

Dzieci i młodzież (w wieku 1 do 17 lat)

Lek Simulect może być podawany dzieciom i młodzieży. Dawka podawana dzieciom ważącym mniej niż 35 kg jest mniejsza od dawki zwykle podawanej dorosłym.

Ciąża i karmienie piersią

Jest bardzo ważne, aby przed zabiegiem transplantacji poinformować lekarza prowadzącego jeśli pacjenta jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Pacjentce nie wolno podawać leku Simulect, jeśli jest w ciąży. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną w czasie leczenia lekiem Simulect, a także przez dodatkowe 4 miesiące po zakończeniu leczenia. Jeśli w tym czasie pacjentka zajdzie w ciążę pomimo stosowania środków antykoncepcyjnych, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o karmieniu piersią. Lek Simulect może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Nie wolno karmić piersią w czasie stosowania leku Simulect, tj. w okresie od podania pierwszej dawki leku do 4 miesięcy po podaniu drugiej dawki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub w czasie karmienia piersią, powinna poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych, że lek Simulect wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn.

Lek Simulect zawiera sód i potas

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak jest podawany lek Simulect

Lek Simulect jest podawany jedynie w przypadku przeszczepienia nerki. Lek Simulect podaje się w szpitalu dwukrotnie, albo jako powolną infuzję dożylną przy użyciu igły, trwającą 20–30 minut albo w postaci wstrzyknięcia dożylnego przy użyciu strzykawki.

Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na lek Simulect lub jeśli wystąpiły powikłania po transplantacji, takie jak utrata przeszczepu, nie należy podawać pacjentowi drugiej dawki leku.

Pierwsza dawka jest podawana bezpośrednio przed zabiegiem przeszczepienia nerki, a druga 4 dni po transplantacji.

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych

Zwykle stosowana dawka u dorosłych to 20 mg w jednej infuzji lub wstrzyknięciu.

Zazwyczaj stosowana dawka u dzieci i młodzieży (w wieku 1 do 17 lat)

- Dzieciom i młodzieży, którzy ważą 35 kg lub więcej, dawka leku Simulect, podawana w jednej infuzji lub wstrzyknięciu wynosi 20 mg.
- Dzieciom i młodzieży, którzy ważą mniej niż 35 kg, dawka leku Simulect, podawana w jednej infuzji lub wstrzyknięciu wynosi 10 mg.

Jeśli pacjent otrzyma większą niż zalecana dawkę leku Simulect

Przedawkowanie leku Simulect nie powoduje natychmiastowych działań niepożądanych, ale może przedłużyć czas, podczas którego aktywność układu immunologicznego jest zmniejszona. Jeżeli pacjent otrzyma zbyt dużą dawkę leku Simulect, lekarz prowadzący będzie obserwował ewentualny wpływ leku na układ odpornościowy i w razie konieczności zastosuje odpowiednie leczenie.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwie jak najszybciej należy poinformować lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieoczekiwanych objawów w trakcie przyjmowania leku Simulect lub w czasie 8 tygodni od jego przyjęcia, nawet jeśli uważa się, że nie są one związane z tym lekiem.

U pacjentów leczonych lekiem Simulect zgłaszano występowanie nagłych ciężkich reakcji alergicznych. Jeśli pacjent stwierdzi u siebie nagłe objawy uczulenia, takie jak wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze, opuchnięcie twarzy, warg, języka lub innych części ciała, szybkie bicie serca, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, duszności, kichanie, sapanie lub trudności w oddychaniu, bardzo zmniejszone wydalanie moczu lub gorączka i objawy grypopodobne, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

U dorosłych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaparcie, nudności, biegunka, zwiększenie masy ciała, bóle głowy, ból, obrzęki rąk, kostek lub stóp, wysokie ciśnienie krwi, niedokrwistość, zmiany niektórych parametrów biochemicznych krwi (np. potasu, cholesterolu, fosforanów, kreatyniny), powikłania ze strony rany operacyjnej i różne rodzaje zakażeń.

U dzieci, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaparcie, nadmierny wzrost włosów, nieżyt błony śluzowej nosa, gorączka, wysokie ciśnienie krwi i różne rodzaje zakażeń.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Simulect

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Simulect

- Substancją czynną leku jest bazyliksymab. Każda fiolka zawiera 20 mg bazyliksymabu.
- Pozostałe składniki to: potasu diwodorofosforan; disodu fosforan, bezwodny; sodu chlorek; sacharoza; mannitol (E421); glicyna.

Jak wygląda lek Simulect i co zawiera opakowanie

Lek Simulect dostępny jest w postaci białego proszku w bezbarwnej, szklanej fiolce, zawierającej 20 mg bazyliksymabu. Do opakowania dołączona jest bezbarwna, szklana ampułka, która zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań, służącej do rozpuszczenia proszku przed podaniem.

Lek Simulect jest dostępny również w fiolkach zawierających 10 mg bazyliksymabu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE REKONSTYTUCJI I PODAWANIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leku Simulect nie wolno podawać dopóki nie ma całkowitej pewności, że pacjent zostanie poddany przeszczepieniu i równoczesnej immunosupresji.

W celu przygotowania roztworu do infuzji lub wstrzyknięcia, należy dodać 5 ml wody do wstrzykiwań z załączonej ampułki do fiolki z proszkiem produktu leczniczego Simulect, stosując techniki aseptyczne. Należy wstrząsnąć delikatnie fiolkę, aby rozpuścić proszek, unikając spienienia. Zaleca się, aby bezbarwny, przejrzysty do opalizującego roztwór został zużyty natychmiast po rozpuszczeniu. Rozpuszczone produkty powinny być sprawdzone 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. Jeśli przygotowany roztwór nie został zużyty w tym czasie, należy go wyrzucić. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada stosujący.

Po sporządzeniu roztworu, Simulect podaje się w formie infuzji dożyłnej trwającej od 20 do 30 minut lub jako wstrzyknięcie dożyłne (bolus). Przygotowany roztwór jest izotoniczny. Roztwór przeznaczony do infuzji powinien być rozcieńczony do objętości 50 ml lub większej roztworem soli fizjologicznej lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%). Pierwsza dawka powinna być podana w okresie 2 godzin przed transplantacją, a druga dawka – 4 dni po transplantacji. **Drugiej dawki nie należy podawać w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Simulect lub utraty przeszczepu.**

Ze względu na brak danych dotyczących zgodności produktu leczniczego Simulect z innymi lekami podawanymi dożylnie, lek ten nie powinien być mieszany z innymi lekami/substancjami i powinien być zawsze podawany przez osobny zestaw infuzyjny.

Zgodność z następującymi zestawami do infuzji została potwierdzona:

Torba infuzyjna

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Zestawy do infuzji

- Luer Lock™, H. Noolens
- Jałowy zestaw do infuzji z odpowietrzeniem (ang. Sterile vented i.v. set), Abbott
- Zestaw do infuzji (ang. Infusion set), Codan
- Infusomat™, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott
- Podstawowy zestaw z odpowietrzeniem (ang. Vented basic set), Baxter
- Urządzenie Flashball (ang. Flashball device), Baxter
- Podstawowy zestaw do podawania z odpowietrzeniem (ang. Vented primary administration set), Imed

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

bazyliksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki zanim otrzyma się lek, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Simulect i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Simulect
3. Jak jest podawany lek Simulect
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Simulect
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Simulect i w jakim celu się go stosuje

Lek Simulect należy do grupy leków immunosupresyjnych. Podawany jest w warunkach szpitalnych dorosłym, młodzieży i dzieciom, którzy mają być poddani przeszczepieniu nerki. Leki immunosupresyjne zmniejszają reakcję organizmu na czynniki rozpoznawane jako „obce”, takie jak przeszczepione narządy. System immunologiczny organizmu rozpoznaje przeszczepiony narząd jako ciało obce i próbuje go wyeliminować. Lek Simulect działa hamując produkcję komórek układu immunologicznego, które atakują przeszczepione narządy.

Lek Simulect jest podawany tylko w dwóch dawkach, w szpitalu, w okresie okołotransplantacyjnym. Lek Simulect stosuje się w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu w okresie pierwszych 4–6 tygodni po transplantacji, kiedy występuje największa skłonność do odrzucania przeszczepu. W tym samym czasie podaje się również inne leki chroniące nową, przeszczepioną nerkę, takie jak cyklosporyna i kortykosteroidy, również po wyjściu ze szpitala.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Simulect

Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy pytać lekarza prowadzącego, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Kiedy nie wolno stosować leku Simulect

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na bazyliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Simulect wymienionych w punkcie 6. „Co zawiera lek Simulect”. Należy poinformować lekarza w przypadku podejrzenia występowania w przeszłości reakcji alergicznych na którykolwiek z tych składników;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Simulect należy omówić to z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą:

- jeśli pacjent był wcześniej biorcą przeszczepu, który już po krótkim czasie stał się niewydolny;
- jeśli pacjent był wcześniej skierowany na salę operacyjną w celu wykonania przeszczepienia, jednak transplantacja nie została przeprowadzona.

W takim przypadku pacjent mógł wcześniej otrzymywać lek Simulect. Lekarz to sprawdzi i omówi z pacjentem możliwość ponownego podania leku.

Jeśli konieczne jest szczepienie należy najpierw zasięgnąć porady lekarza.

Lek Simulect a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Lek Simulect może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, ale dostępne informacje są ograniczone. Lekarz prowadzący może poinformować o tym pacjenta, zanim zleci podanie leku Simulect.

Dzieci i młodzież (w wieku 1 do 17 lat)

Lek Simulect może być podawany dzieciom i młodzieży. Dawka podawana dzieciom ważącym mniej niż 35 kg jest mniejsza od dawki zwykle podawanej dorosłym.

Ciąża i karmienie piersią

Jest bardzo ważne, aby przed zabiegiem transplantacji poinformować lekarza prowadzącego jeśli pacjenta jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Pacjentce nie wolno podawać leku Simulect, jeśli jest w ciąży. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną w czasie leczenia lekiem Simulect, a także przez dodatkowe 4 miesiące po zakończeniu leczenia. Jeśli w tym czasie pacjentka zajdzie w ciążę pomimo stosowania środków antykoncepcyjnych, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o karmieniu piersią. Lek Simulect może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Nie wolno karmić piersią w czasie stosowania leku Simulect, tj. w okresie od podania pierwszej dawki leku do 4 miesięcy po podaniu drugiej dawki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub w czasie karmienia piersią, powinna poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych, że lek Simulect wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Lek Simulect zawiera sód o potas

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak jest podawany lek Simulect

Lek Simulect jest podawany jedynie w przypadku przeszczepienia nerki. Lek Simulect podaje się w szpitalu dwukrotnie, albo jako powolną infuzję dożylną przy użyciu igły, trwającą 20–30 minut albo w postaci wstrzyknięcia dożylnego przy użyciu strzykawki.

Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na lek Simulect lub jeśli wystąpiły powikłania po transplantacji, takie jak utrata przeszczepu, nie należy podawać pacjentowi drugiej dawki leku.

Pierwsza dawka jest podawana bezpośrednio przed zabiegiem przeszczepienia nerki, a druga 4 dni po transplantacji.

Zazwyczaj stosowana dawka u dzieci i młodzieży (w wieku 1 do 17 lat)

- Dzieciom i młodzieży, którzy ważą mniej niż 35 kg, dawka leku Simulect, podawana w jednej infuzji lub wstrzyknięciu wynosi 10 mg.
- Dzieciom i młodzieży, którzy ważą 35 kg lub więcej, dawka leku Simulect, podawana w jednej infuzji lub wstrzyknięciu wynosi 20 mg.

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych

Zwykle stosowana dawka u dorosłych to 20 mg w jednej infuzji lub wstrzyknięciu.

Jeśli pacjent otrzyma większą niż zalecana dawkę leku Simulect

Przedawkowanie leku Simulect nie powoduje natychmiastowych działań niepożądanych, ale może przedłużyć czas, podczas którego aktywność układu immunologicznego jest zmniejszona. Jeżeli pacjent otrzyma zbyt dużą dawkę leku Simulect, lekarz prowadzący będzie obserwował ewentualny wpływ leku na układ odpornościowy i w razie konieczności zastosuje odpowiednie leczenie.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwie jak najszybciej należy poinformować lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieoczekiwanych objawów w trakcie przyjmowania leku Simulect lub w czasie 8 tygodni od jego przyjęcia, nawet jeśli uważa się, że nie są one związane z tym lekiem.

U pacjentów leczonych lekiem Simulect zgłaszano występowanie nagłych ciężkich reakcji alergicznych. Jeśli pacjent stwierdzi u siebie nagłe objawy uczulenia, takie jak wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze, opuchnięcie twarzy, warg, języka lub innych części ciała, szybkie bicie serca, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, duszności, kichanie, sapanie lub trudności w oddychaniu, bardzo zmniejszone wydalanie moczu lub gorączka i objawy grypopodobne, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

U dzieci, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaparcie, nadmierny wzrost włosów, nieżyt błony śluzowej nosa, gorączka, wysokie ciśnienie krwi i różne rodzaje zakażeń.

U dorosłych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaparcie, nudności, biegunka, zwiększenie masy ciała, bóle głowy, ból, obrzęki rąk, kostek lub stóp, wysokie ciśnienie krwi, niedokrwistość, zmiany niektórych parametrów biochemicznych krwi (np. potasu, cholesterolu, fosforanów, kreatyniny), powikłania ze strony rany operacyjnej i różne rodzaje zakażeń.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Simulect

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Simulect

- Substancją czynną leku jest bazyliksymab. Każda fiolka zawiera 10 mg bazyliksymabu.
- Pozostałe składniki to: potasu diwodorofosforan; disodu fosforan, bezwodny; sodu chlorek; sacharoza; mannitol (E421); glicyna.

Jak wygląda lek Simulect i co zawiera opakowanie

Lek Simulect dostępny jest w postaci białego proszku w bezbarwnej, szklanej fiolce, zawierającej 10 mg bazyliksymabu. Do opakowania dołączona jest bezbarwna, szklana ampułka, która zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań. Do rozpuszczenia proszku przed podaniem należy użyć 2,5 ml wody do wstrzykiwań.

Lek Simulect jest dostępny również w fiolkach zawierających 20 mg bazyliksymabu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE REKONSTITUCJI I PODAWANIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leku Simulect 10 mg nie wolno podawać dopóki nie ma całkowitej pewności, że pacjent zostanie poddany przeszczepieniu i równoczesnej immunosupresji.

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 proszek produktu leczniczego Simulect, stosując techniki aseptyczne. Należy wstrząsnąć delikatnie fiolkę, aby rozpuścić proszek, unikając spienienia. Zaleca się, aby bezbarwny, przejrzysty do opalizującego roztwór został zużyty natychmiast po rozpuszczeniu. Rozpuszczone produkty powinny być sprawdzone 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. Jeśli przygotowany roztwór nie został zużyty w tym czasie, należy go wyrzucić. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada stosujący.

Po sporządzeniu roztworu, Simulect podaje się w formie infuzji dożyłnej trwającej od 20 do 30 minut lub jako wstrzyknięcie dożyłne (bolus). Przygotowany roztwór jest izotoniczny. Roztwór przeznaczony do infuzji powinien być rozcieńczony do objętości 25 ml lub większej roztworem soli fizjologicznej lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%). Pierwsza dawka powinna być podana w okresie 2 godzin przed transplantacją, a druga dawka – 4 dni po transplantacji. **Drugiej dawki nie należy podawać w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Simulect lub utraty przeszczepu.**

Ze względu na brak danych dotyczących zgodności produktu leczniczego Simulect z innymi lekami podawanymi dożylnie, lek ten nie powinien być mieszany z innymi lekami/substancjami i powinien być zawsze podawany przez osobny zestaw infuzyjny.

Zgodność z następującymi zestawami do infuzji została potwierdzona:

Torba infuzyjna

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Zestawy do infuzji

- Luer Lock™, H. Noolens
- Jałowy zestaw do infuzji z odpowietrzeniem (ang. Sterile vented i.v. set), Abbott
- Zestaw do infuzji (ang. Infusion set), Codan
- Infusomat™, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott
- Podstawowy zestaw z odpowietrzeniem (ang. Vented basic set), Baxter
- Urządzenie Flashball (ang. Flashball device), Baxter
- Podstawowy zestaw do podawania z odpowietrzeniem (ang. Vented primary administration set), Imed

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.