

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СИМУЛЕКТ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011528/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Симулেকт®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): базиликсимаб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

СОСТАВ: 1 флакон содержит:

действующее вещество: базиликсимаб – 20,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат безводный, натрия хлорид, калия дигидрофосфат, сахароза, глицин, маннитол.

ОПИСАНИЕ

Ллиофилизат белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор: бесцветный, от прозрачного до опалесцирующего.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: иммунодепрессивное средство – антитела моноклональные.

Код АТХ: L04AC02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат представляет собой химерное моноклональное человеческое/мышинное антитело (IgG_{1k}), направленное против альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (антиген CD25), который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию.

Базиликсимаб специфически с высоким аффинитетом (K_D 0,1 нМ) связывается с антигеном CD25 на активированных Т-лимфоцитах, экспрессирующих высокоаффинный рецептор интерлейкина-2 (ИЛ-2), и таким образом предотвращает связывание ИЛ-2, служащее сигналом для пролиферации Т-клеток. Полная и непрерывная блокада рецептора ИЛ-2 поддерживается при концентрации базиликсимаба в сыворотке крови $\geq 0,2$ мкг/мл. При концентрации ниже указанной величины уровень экспрессии антигена CD25 возвращается к исходному в течение 1-2 недель. Базиликсимаб не вызывает миелосупрессии.

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования с однократным и многократным введением препарата проводились у пациентов при трансплантации почки. Суммарная доза колебалась от 15 мг

до 150 мг.

Всасывание

После внутривенной 30-минутной инфузии базиликсимаба в дозе 20 мг максимальная концентрация в сыворотке крови составляет $7,1 \pm 5,1$ мг/л. Максимальной концентрации ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально увеличению однократной дозы (вплоть до максимальной изученной дозы 60 мг).

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии составляет $8,6 \pm 4,1$ л. Распределение базиликсимаба в различные органы и ткани полностью не изучено. *In vitro* исследования с использованием тканей человека показали, что базиликсимаб связывается только с лимфоцитами и макрофагами/моноцитами.

Выведение

Конечный период полувыведения составляет $7,2 \pm 3,2$ суток. Общий клиренс составляет 41 ± 19 мл/ч.

Отдельные группы пациентов

У взрослых не выявлено клинически значимого влияния массы тела или пола на такие фармакокинетические параметры, как объем распределения и клиренс. Период полувыведения не зависит от возраста (в диапазоне 20-69 лет), пола и расовой принадлежности.

У взрослых реципиентов печени равновесный объем распределения составлял $7,5 \pm 2,5$ л, период полувыведения - $4,1 \pm 2,1$ суток, клиренс - 75 ± 24 мл/ч. На величину клиренса оказывали влияние потеря базиликсимаба с асцитической жидкостью при дренировании брюшной полости и послеоперационное кровотечение. У данных пациентов увеличение клиренса компенсировалось сниженной пороговой концентрацией насыщения рецепторов ($0,1$ мкг/мл). Таким образом, продолжительность блокады ИЛ-2R α при указанной величине дозы была схожей с таковой у взрослых реципиентов почки.

Фармакокинетика у детей

Фармакокинетика базиликсимаба была изучена у 39 педиатрических *de novo* реципиентов почки. У детей в возрасте от 1 года до 11 лет ($n=25$) равновесный объем распределения составил $4,8 \pm 2,1$ л, период полувыведения $9,5 \pm 4,5$ суток, общий клиренс - 17 ± 6 мл/ч. Объем распределения и клиренс у детей примерно на 50% ниже, чем у взрослых реципиентов почки. В данной возрастной группе не отмечено клинически значимого влияния возраста (1-11 лет), массы тела (9-37 кг) и площади поверхности тела ($0,44$ - $1,2$ м²) на фармакокинетические параметры. У подростков (возраст от 12 до 16 лет, $n=14$) параметры

фармакокинетики были сходными с соответствующими показателями у взрослых реципиентов почки и составили: равновесный объем распределения - $7,8 \pm 5,1$ л, период полувыведения - $9,1 \pm 3,9$ сутки, клиренс - 31 ± 19 мл/ч. Взаимосвязь между концентрацией базиликсимаба в сыворотке крови и степенью насыщения рецепторов была оценена у 13 детей и была сходной с соответствующим показателем у взрослых пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика острого отторжения трансплантата у взрослых и детей с впервые пересаженной почкой. Препарат применяют на фоне базисной иммуносупрессивной терапии циклоспорином (в форме микроэмульсии) и глюкокортикостероидами или в дополнение к трехкомпонентному режиму иммуносупрессии - циклоспорин в форме микроэмульсии, глюкокортикостероиды и азатиоприн (либо препараты микофеноловой кислоты).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к базиликсимабу или другим компонентам препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при повторном применении препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции на фоне терапии препаратом, а также в течение 4 месяцев после последней дозы препарата для предотвращения беременности.

Беременность

Нет данных о применении препарата у беременных пациенток. Применять препарат при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Нет данных, полученных в исследованиях у животных или человека, о возможности проникновения базиликсимаба в грудное молоко. Однако поскольку препарат относится к антителам группы иммуноглобулина G (IgG1k), возможно проникновение базиликсимаба через плаценту у человека, а также проникновение его в грудное молоко. Пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания на время терапии препаратом, а также в течение 4 месяцев после ее окончания.

Фертильность

Нет данных, полученных у человека, о влиянии базиликсимаба на фертильность. Формальное изучение влияния базиликсимаба на фертильность не проводилось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию препаратом Симулект® может проводить только врач, имеющий опыт применения иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов в условиях медицинского учреждения, оснащенного соответствующим оборудованием, подготовленным персоналом и лекарственными препаратами для проведения лечебных и реанимационных мероприятий (в том числе в случае развития реакций гиперчувствительности).

Взрослые

Для взрослых рекомендуемая доза составляет 40 мг, разделенная на 2 введения.

Первое введение проводят за 2 часа до операции трансплантации. Введение препарата Симулект® возможно только в случае абсолютной уверенности в том, что пересадка будет проведена с последующей базовой иммуносупрессивной терапией. Второе введение 20 мг препарата проводят через 4 дня после трансплантации. От введения второй дозы следует воздержаться в случае потери (отторжения) трансплантата или при развитии реакций гиперчувствительности при введении первой дозы препарата Симулект®.

Особые группы пациентов

Для детей и подростков (в возрасте от 1 до 18 лет) с массой тела менее 35 кг рекомендуемая общая доза составляет 20 мг, разделенная на два введения по 10 мг. У пациентов с массой тела 35 кг и более препарат Симулект® применяют в суммарной дозе 40 мг, разделенной на два введения по 20 мг.

Первое введение проводят за 2 часа до операции трансплантации. Введение препарата Симулект® возможно только в случае абсолютной уверенности в том, что пересадка будет проведена с последующей базовой иммуносупрессивной терапией. Второе введение 20 мг препарата проводят через 4 дня после трансплантации. От введения второй дозы следует воздержаться в случае потери (отторжения) трансплантата или при развитии реакций гиперчувствительности при введении первой дозы препарата Симулект®.

Пожилые пациенты (≥65 лет)

Существуют ограниченные сведения о применении препарата Симулект® у пожилых пациентов (65 лет и старше), однако нет данных, свидетельствующих о необходимости коррекции режима дозирования по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами.

Рекомендации по приготовлению раствора для инъекций или инфузий

Раствор для инъекций или инфузий готовят в асептических условиях.

Во флакон, содержащий 20 мг лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, добавьте 5 мл воды для инъекций. Осторожно потрясите флакон до растворения порошка. Приготовленный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим бесцветным, и не должен содержать видимых включений. Раствор желательно

использовать непосредственно после приготовления, однако возможно хранение не более 4 ч при температуре 15–25 °С, или не более 24 часов при температуре 2-8 °С. Если в течение указанного времени при соответствующих условиях хранения раствор не был использован, его следует уничтожить.

Полученный раствор препарата Симулект® изотоничен и может быть введен в виде болюсной инъекции. Для приготовления раствора для инфузий полученный раствор доводят до объема 50 мл и более с помощью 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствором декстрозы.

Поскольку нет данных о совместимости препарата с другими средствами для внутривенного введения, препарат не следует смешивать с другими препаратами для внутривенного введения и всегда вводить при помощи отдельной системы.

Установлена совместимость со следующими системами для инфузий: мешок для инфузий Baxter minibag NaCl 0.9%; системы для инфузий Luer Lock™, H. Noolens; Sterile vented i.v. set, Abbott; Infusion set, Codan; Infusomat™, Braun; Infusiongerat R 87 plus, Ohmeda; Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott; Vented basic set, Baxter; Flashball device, Baxter; Vented primary administration set, Imed. Совместимость с другими коммерческими системами не изучена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Приведенные ниже сведения о нежелательных явлениях базируются на данных четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с пересаженной почкой: два исследования, в которых пациенты получали препарат с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами (346 и 380 пациентов), в одном исследовании одновременно с препаратом пациенты получали циклоспорин в форме микроэмульсии, азатиоприн и глюкокортикостероиды (340 пациентов), в одном – циклоспорин в форме микроэмульсии, микофенолата мофетил и глюкокортикостероиды (123 пациента). Кроме того, препарат был изучен в сравнении с препаратом поликлонального антилимфоцитарного иммуноглобулина (ATG/ALG) с базовой иммуносупрессивной терапией (циклоспорин + микофенолата мофетил + глюкокортикостероиды) в одном контролируемом исследовании у пациентов с пересаженной почкой (135 пациентов). Данные по безопасности применения препарата у детей с пересаженной почкой (41 пациент) были получены в открытом исследовании фармакокинетики и фармакодинамики.

Частота нежелательных явлений. Применение препарата не ведет к увеличению частоты нежелательных явлений, которые обычно наблюдаются у пациентов, перенесших трансплантацию органов, и обусловлены состоянием пациента и одновременным

применением иммуносупрессивных и других препаратов. В четырех плацебо-контролируемых исследованиях характер и выраженность нежелательных явлений не отличались в двух группах: у 590 пациентов, получавших терапию препаратом в рекомендованных дозах, и 595 пациентов, получавших плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений при применении препарата также не менялась в сравнении с плацебо. Общая частота нежелательных явлений, которые согласно оценке исследователей были связаны с применением препарата Симулект[®], существенно не различалась в группах, получавших препарат (7,1%-40%), и группах, получавших плацебо (7,6%-39%). По данным сравнительного исследования с препаратом поликлонального антилимфоцитарного иммуноглобулина (ATG/ALG), нежелательные явления, связанные с применением препарата, значительно реже встречались в группе препарата (11,4%), чем в группе ATG/ALG (41,5%).

Нежелательные явления у взрослых пациентов. Наиболее частыми зарегистрированными явлениями (>20%) в обеих сравниваемых группах (базиликсимаб vs. плацебо или базиликсимаб vs. ATG/ALG, на фоне двух- или трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии) были: запор, инфекция мочевыводящих путей, боль, тошнота, артериальная гипертензия, периферические отеки, анемия, головная боль, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, осложнения заживления послеоперационной раны, увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, гипофосфатемия, диарея, инфекционное заболевание верхних отделов дыхательных путей.

Нежелательные явления у детей. В обеих весовых подгруппах (масса тела <35 кг и ≥35 кг) на фоне двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии наиболее часто (>20%) были зарегистрированы: инфекция мочевыводящих путей, гипертрихоз, ринит, лихорадка, артериальная гипертензия, инфекционное заболевание верхних отделов дыхательных путей, вирусная инфекция, сепсис, запор.

Частота злокачественных новообразований. По данным всех проведенных исследований общая частота встречаемости злокачественных новообразований была сходной в группах пациентов, получавших препарат Симулект[®], и группах, получавших любой из препаратов сравнения. Так, например, лимфомы/лимфопролиферативные заболевания встречались в группе препарата с частотой 0,1% (1/701), в группе плацебо – 0,3% (2/595) и 0% в группе ATG/ALG.

Частота встречаемости других злокачественных новообразований составила 1% (7/701) в группе препарата Симулект[®], 1,2% (7/595) в группе плацебо и 4,6% (3/65) в группе ATG/ALG.

По данным объединенного анализа двух пятилетних исследований при применении

препарата не отмечено увеличения частоты развития злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний по сравнению с плацебо (7% в группе препарата (21/291 и 7% в группе плацебо (21/291)).

Частота инфекционных заболеваний. Общая частота и профиль инфекционных заболеваний у пациентов, получавших двух- или трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию были сходными в группах, получавших препарат (75,9%), и группах, получавших плацебо (75,6%) или ATG/ALG (75,6%). Тяжелые инфекционные заболевания встречались с приблизительно одинаковой частотой в группе базиликсимаба, и группе препарата сравнения (26,1% и 24,8% соответственно). Частота цитомегаловирусной инфекции на фоне двух- или трехкомпонентной терапии была сходной в обеих группах (14,6% и 17,3%).

Частота и причина летальных исходов в группе препарата и в группах плацебо или ATG/ALG также были схожими (2,9% и 2,6% соответственно). Наиболее распространенной причиной летального исхода были инфекции (1,3% в группе базиликсимаба и 1,4% в группе ATG/ALG).

Объединенный анализ двух пятилетних исследований показал, что частота летальных исходов и их причины были схожими в обеих группах (группа препарата – 15%, группа плацебо - 11%). Основной причиной летального исхода были нарушения сердечной деятельности (5% в группе препарата и 4% в группе плацебо).

Данные пострегистрационных исследований

В пострегистрационном периоде методом спонтанных сообщений были получены данные о нижеперечисленных явлениях, которые объединены согласно системно-органному классу. Поскольку данные получены в популяции неопределенного размера, не всегда удастся достоверно оценить частоту их развития.

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности / анафилактоидные реакции такие, как кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, чихание, свистящее дыхание, бронхоспазм, одышка, отек легких, острая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, тахикардия, острая дыхательная недостаточность, синдром повышенной проницаемости капилляров; синдром высвобождения цитокинов.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях препарат вводили пациентам в однократной дозе до 60 мг или дробными дозами до суммарной дозы 150 мг за 24 дня без развития каких-либо острых

неблагоприятных явлений.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Поскольку препарат является иммуноглобулином, не ожидается каких-либо метаболических взаимодействий с другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами.

Лекарственные препараты, применяемые при трансплантации

В клинических исследованиях применение некоторых лекарственных препаратов рутинной терапии при трансплантации (системные противовирусные, антибактериальные, противогрибковые средства, анальгетики, антигипертензивные средства, в том числе бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики) в дополнение к циклоспоринолу в форме микроэмульсии, глюкокортикостероидам, азатиоприну и препаратам микофеноловой кислоты не приводило к увеличению частоты нежелательных явлений.

В клинических исследованиях в первые 3 месяца после трансплантации имели место случаи острого отторжения трансплантата (14% в группе базиликсимаба и 27% в группе плацебо) с последующей терапией препаратами антител (например, ОКТ 3 или ATG/ALG). Не выявлено увеличения частоты развития инфекционных заболеваний или других нежелательных явлений у пациентов, получавших базиликсимаб, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо.

Применение препарата на фоне трехкомпонентного режима иммуносупрессии, включавшей азатиоприн или микофенолата мофетил, изучено в трех клинических исследованиях. При добавлении азатиоприна к двухкомпонентной терапии (циклоспорин в форме микроэмульсии + глюкокортикостероиды) отмечалось снижение общего клиренса базиликсимаба в среднем на 22%. При добавлении микофенолата мофетила к двухкомпонентной терапии циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами отмечено снижение клиренса базиликсимаба в среднем на 51%. При применении препарата Симулект® на фоне трехкомпонентной схемы терапии, включавшей азатиоприн или микофенолата мофетил, не было отмечено какого-либо увеличения частоты развития инфекционных заболеваний или других нежелательных явлений в сравнении с группой плацебо.

Человеческие антимышечные антитела

Имеются сообщения о нескольких случаях развития НАМА-ответов (образование человеческих антимышечных антител), зарегистрированных в клиническом исследовании, включавшем 172 пациентов, получавших базиликсимаб. Частота составила 2 случая на 138 пациентов, не получавших муромонаб-CD3, и 4 случая на 34 пациента, получавших

одновременно муромонаб-CD3. Эти случаи не имеют прогностического значения для оценки переносимости базиликсимаба. Применение базиликсимаба не исключает последующего лечения препаратами, содержащими мышинные антилимфоцитарные антитела.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реакции гиперчувствительности

Отмечены случаи развития реакций гиперчувствительности тяжелой степени в течение первых 24 часов как после первого, так и повторного введения препарата Симулেকт®. Эти реакции включали такие анафилактоидные проявления, как кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, чихание, хрипящее дыхание, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, бронхоспазм, отек легких, острая сердечная и острая дыхательная недостаточность, синдром повышенной проницаемости капилляров. При развитии реакций гиперчувствительности следует немедленно отменить терапию препаратом; повторное применение препарата противопоказано.

Имеются данные о повышенном риске развития реакций гиперчувствительности у определенной группы пациентов. К этой группе относятся пациенты, ранее получавшие препарат одновременно с иммунодепрессантами, которые были преждевременно отменены, например, в связи с отказом от трансплантации или в случае раннего отторжения трансплантата. У некоторых пациентов при повторном применении препарата Симулেকт® перед последующей трансплантацией отмечались острые реакции гиперчувствительности.

Новообразования и инфекции

У пациентов после трансплантации, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию с/без базиликсимаба, повышен риск развития лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфомы, и оппортунистических инфекций, таких как цитомегаловирусная инфекция. В клинических исследованиях частота развития оппортунистических инфекций была схожей у пациентов, получавших режимы иммуносупрессии с/без препарата Симулেকт®. По данным объединенного анализа двух пятилетних исследований не выявлено различий частоты возникновения злокачественных и лимфопролиферативных заболеваний у пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию с/без препарата Симулেকт®.

Вакцинация

Нет данных о возможных эффектах или о возможном развитии инфекций, связанных с применением живых аттенуированных вакцин во время лечения препаратом Симулেকт®. Однако, следует избегать вакцинации живыми аттенуированными вакцинами во время иммуносупрессивной терапии. У данной категории пациентов возможно применение

инактивированных вакцин, однако эффект зависит от степени иммуносупрессии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния препарата Симулект® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Возможность отрицательного влияния препарата на способность выполнения данных видов деятельности маловероятна.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг.

По 20 мг действующего вещества во флакон бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 6 мл, укупоренный резиновой пробкой и алюминиевой крышкой с синим «отщелкивающимся» колпачком. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 °С до 8 °С.

Восстановленный раствор лиофилизата хранить не более 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С и не более 4 часов при температуре от 15 °С до 25 °С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Все стадии производства

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

Тел. (495) 967 12 70

Факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru



Черемисина М.А.
Специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»