

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIMULECT 20 mg İnfüzyon veya Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz ve Çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Basiliximab 20 mg

Yardımcı maddeler:

Potasyum dihidrat fosfat 7,212 mg

Susuz disodyum fosfat 0,992 mg

Sodyum klorür 1,608 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon

Dondurularak kurutulmuş intravenöz infüzyonluk ya da enjeksiyonluk steril beyaz liyofilize toz halde 20 mg basiliximab içeren cam flakonlardır.

Flakon içindeki toz sulandırıldıktan sonra renksiz ve berraktan opağa değişen bir görünüm alır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SIMULECT, erişkin ve pediyatrik hastalarda *de novo* böbrek transplantasyonunda akut organ reddine karşı profilaksi sağlanmasında endikedir. SIMULECT, mikroemülsiyon siklosporin ve kortikosteroide dayalı immünosupresyon tedavisi ile birlikte veya mikroemülsiyon siklosporin, kortikosteroidler veya azatiyoprin ya da mikofenolat mofetil içeren üçlü bir immünosupresif idame tedavisinde kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Standart toplam doz, her biri 20 mg'lık iki doz halinde verilen 40 mg'dır. İlk 20 mg doz transplantasyon cerrahisinden önceki 2 saat içinde verilmelidir. SIMULECT, hastaya greft ve eşlik eden immünosupresyon uygulaması yapılacağı kesin olmadığı takdirde verilmemelidir. İkinci 20 mg doz transplantasyondan 4 gün sonra verilmelidir. SIMULECT'e şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ya da greft kaybı meydana geldiği takdirde ikinci doz verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:

Sulandırılmış SIMULECT, 20-30 dakikada intravenöz infüzyon olarak ya da bolus enjeksiyon olarak uygulanabilir.

SIMULECT'in sulandırılmasıyla ilgili sağlık personellerine yönelik bilgi için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliğinde kullanımına ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde kullanım (1 -17 yaş): Vücut ağırlığı 35 kg'dan düşük olan pediyatrik hastalarda önerilen toplam doz, her biri 10 mg'lık iki doz halinde verilen 20 mg'dır. Vücut ağırlığı 35 kg'dan yüksek olan pediyatrik hastalarda önerilen doz, erişkin dozudur; yani her biri 20 mg'lık iki doz halinde verilen 40 mg'dır. İlk doz transplantasyon cerrahisinden önceki 2 saat içinde verilmelidir. SIMULECT, hastaya greft ve eşlik eden immünosupresyon uygulaması yapılacağı kesin olmadığı takdirde verilmemelidir. İkinci doz transplantasyondan 4 gün sonra verilmelidir. SIMULECT'e şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ya da greft kaybı meydana geldiği takdirde ikinci doz verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Geriatrik popülasyon:

SIMULECT'in yaşlılarda kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır, ama yaşlı hastalarda daha genç erişkin hastalardan farklı bir dozaj kullanılması gerektiğiyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SIMULECT, basiliximab veya formülasyondaki diğer herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi).

Gebelik ve laktasyon (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

SIMULECT yalnızca, organ transplantasyonundan sonra uygulanan immünosupresif tedavi alanında deneyim sahibi doktorlar tarafından reçete edilmelidir.

SIMULECT kullanan hastalarda şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları görüldüğü takdirde bununla başa çıkabilecek yeterlilikte laboratuvar ve destek olanaklarının ve personelinin bulunduğu hastanelerde uygulanmalıdır.

İlaç kombinasyonları da dahil olmak üzere immünosupresif rejimler, aralarında fırsatçı enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar ve sepsisin de yer aldığı enfeksiyonlara duyarlılığı artırır; risk toplam immünosupresif yükü artırmıştır.

SIMULECT hasta için greft ve eşzamanlı immünosupresyon kesinleşmedikçe uygulanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:

SIMULECT'e hem ilk maruziyette, hem de daha sonraki tedavi sırasındaki maruziyette 24 saatten daha kısa sürede ortaya çıkan, şiddetli akut aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlara, deri döküntüsü, ürtiker, kaşıntı, hapsirme, hırıltılı solunum, hipotansiyon, taşikardi, dispne, bronkospazm, pulmoner ödem, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve kapiler sızdırma sendromu gibi anafilaktoid tipte reaksiyonlardan oluşmaktadır. Eğer şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişirse, SIMULECT tedavisine kesin olarak son verilmeli ve bir

daha kullanılmamalıdır. Daha önce SIMULECT uygulanan hastaların daha sonra bu ilaçla tedaviye yeniden maruz kalması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Bir hasta alt grubunda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişme riskinin artmış olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bunlar, ilk SIMULECT uygulamasından sonra eşlik eden immünosupresyonun -örneğin transplantasyonun yarıda kesilmesi ya da greftin erken kaybı nedeniyle- erken sonlandırıldığı hastalardır. Bu hastaların bazılarında, daha sonraki bir transplantasyon için tekrar SIMULECT uygulandığında akut aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir.

Neoplazmalar ve enfeksiyonlar:

SIMULECT içeren ya da içermeyen kombinasyonların uygulandığı bağışıklık sistemi baskılayıcı rejimler almakta olan transplantasyon hastaları, lenfoproliferatif bozukluklar (LPD'ler) (örneğin lenfoma gibi) ve fırsatçı enfeksiyonlar (örneğin sitomegalovirüs, CMV gibi) geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır. Klinik çalışmalarda fırsatçı enfeksiyonların insidansı, SIMULECT içeren ya da içermeyen bağışıklık sistemi baskılayıcı rejimler alan hastalar arasında benzer olmuştur. Beş yıllık iki uzatma çalışmasının birleştirilmiş analizinde, SIMULECT içeren ya da içermeyen bağışıklık sistemi baskılayıcı rejimler arasında maligniteler ve LPD'lerin insidansı bakımından herhangi bir farklılık bulunmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler)

Aşılama:

SIMULECT almakta olan hastalarda canlı veya inaktif aşıların etkilerine ya da canlı aşular ile enfeksiyon bulaşmasına dair veri mevcut değildir. Yine de bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda canlı aşular önerilmez. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalara inaktive aşular uygulanabilir ancak aşuya verilecek yanıt, immünosupresyonun derecesine bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Basiliximab, daklizumab veya diğer monoklonal antikorların kullanılması ile ilişkili istenmeyen olaylar öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Basiliximab sadece diğer immünosupresanlarla (siklosporin kortikosteroidler) bağlantılı olarak endikedir; bu ajanlar için tüm nispi/mutlak kontrendikasyonlar ayrıca her basiliximab uygulamasında da geçerlidir.

SIMULECT yaşlı hastalara reçete edilirken dikkat gösterilmelidir.

Kalp nakli:

Böbrek dışında solid organ allogreftleri alıcılarında akut ret profilaksisinde SIMULECT'in etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Kalp nakli alıcıları üzerinde yapılan çeşitli küçük çaplı klinik çalışmalarda diğer indüksiyon ajanlarına kıyasla SIMULECT ile kardiyak arrest (%2,2), atriyal flutter (%1,9) ve palpasyon (%1,4) gibi ciddi kardiyak advers olaylar daha sık bildirilmiştir.

Bilinen etkiye sahip yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ve 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; yani aslında sodyum ve potasyum içermediği kabul edilebilir.

İzlenebilirlik:

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SIMULECT'in bir immünoglobülin olması nedeniyle, metabolik bir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Organ nakillerinde rutin olarak kullanılan ilaçlarla beraber kullanım:

Klinik çalışmalar sırasında, mikroemülsiyon siklosporin, steroidler, azatiyoprin ve mikofenolat mofetilin yanı sıra, organ transplantasyonunda rutin olarak kullanılan diğer ilaçlar da advers reaksiyonlarda herhangi bir artış olmaksızın kullanılmıştır. Birlikte kullanılan bu ilaçlar, sistemik antiviral, antibakteriyel ve antimikotik ilaçlar, analjezikler, beta-bloker ajanlar veya kalsiyum kanal blokerleri gibi antihipertansif ilaçlar ve diüretikleri içermektedir.

Transplantasyonu izleyen ilk 3 ay içerisinde yapılan orijinal faz 3 çalışmalarında; SIMULECT grubundaki hastaların %14'ünde ve plasebo grubundakilerin %27'sinde, antikor (OKT 3 veya ATG/ALG) tedavisiyle tedavi edilen akut rejeksiyon gelişmiş; SIMULECT grubundaki advers olaylarda veya enfeksiyonlarda, plasebo grubuna kıyasla artış gözlenmemiştir.

SIMULECT'in, azatiyoprin veya mikofenolat mofetil içeren üçlü bir tedavi rejimiyle birlikte kullanılması, 3 klinik çalışmada incelenmiştir. Mikroemülsiyon siklosporin ve kortikosteroidleri içeren tedavi rejimine azatiyoprin ilave edildiğinde, SIMULECT'in total vücut klirensi, ortalama %22 oranında azalmıştır. Mikroemülsiyon siklosporin ve kortikosteroidleri içeren tedavi rejimine mikofenolat mofetil ilave edildiğinde SIMULECT'in total vücut klirensi ortalama %51 oranında azalmıştır. Azatiyoprin veya mikofenolat mofetil içeren üçlü tedavi rejiminde SIMULECT kullanılması, SIMULECT grubunda, plasebo grubuna kıyasla advers olayların ya da enfeksiyonun artmasına neden olmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Ekinezya basiliximabın etkililiğini azaltabilir.

Eşzamanlı takrolimus ve basiliximab kullanımında artmış plazma takrolimus çukur konsantrasyonları ve artmış takrolimus toksisitesi görülebilir.

İnsan antimurinin antikor (HAMA):

SIMULECT ile tedavi edilen 172 hastanın katıldığı bir klinik çalışmada insan antimurinin antikor (HAMA) yanıtları klinik tolerabilite için prediktif değer olmaksızın bildirilmiştir. İnsidans, muromonab-CD3'e maruz kalmayan 138 hastada 2, eş zamanlı olarak muromonab-CD3 kullanılan 34 hastada 4'tür. SIMULECT kullanılması, daha sonra murin antilenfosit antikor preparatlarının kullanılmasına engel teşkil etmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlarda gebeliğin önlenmesi için yeterli korunma sağlanmış olmalı ve bu korunma SIMULECT'in son dozundan itibaren 4 ay daha devam etmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda kontrendikedir. Gebe kadınlara verilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda ve insanlarda basiliximabın anne sütüne geçtiğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak SIMULECT bir immünoglobülin G antikoru (IgG_{1K}) olduğundan, insan plasentasından geçebilir ve anne sütü ile atılabilir.

Basiliximab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Basiliximab'ın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır.

SIMULECT laktasyonda kontrendikedir.

SIMULECT kullanan kadınlar, son dozu izleyen 4 ay boyunca bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler konusunda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. SIMULECT'in araç ya da makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

SIMULECT, aşağıdaki immünosupresif rejimlerle kombinasyon halinde bir indüksiyon ajanı olarak böbrek transplantasyonlu hastalarda çift-kör, plasebo kontrollü randomize 4 çalışmada test edilmiştir. Bu çalışmaların ikisinde hastalara aynı zamanda mikroemülsiyon siklosporin ve kortikosteroidler (346 ve 380 hasta); birinde aynı zamanda mikroemülsiyon siklosporin, azatiyoprin ve kortikosteroidler (340 hasta); birinde ise aynı zamanda mikroemülsiyon siklosporin, mikofenolat mofetil ve kortikosteroidler (123 hasta) verilmiştir. Pediatrik hastalardaki güvenlilik verileri, böbrek transplantasyonlu 41 hastanın katıldığı, açık etiketli bir farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmasından elde edilmiştir.

Advers Olayların İnsidansı:

Yukarıdaki plasebo kontrollü 4 çalışmada, önerilen dozda SIMULECT ile tedavi edilen 590 hastadaki advers olay paterni, plasebo ile tedavi edilen 595 hastada gözlenenle karşılaştırılabilir düzeydeydi. Birbirinden ayrı çalışmalarda tüm hastalar arasında tedaviye bağlı advers olayların genel insidansı, bakımından SIMULECT kullananlar (%7,1-%40) ile plasebo kullananlar (%7,6-%39) arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), sıklığı bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu^{1,2}, üst solunum yolu enfeksiyonu^{1,2}, viral enfeksiyon², sepsis²

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkalemi¹, hiperkolesterolemi¹, kilo artışı¹

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı¹

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon^{1,2}

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Rinit²

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kabızlık^{1,2}, bulantı¹, diyare¹

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Postoperatif yara komplikasyonları¹, hipertrikoz²

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağrı¹, periferik ödem¹, pireksi²

Araştırmalar

Çok yaygın: Serum kreatininde yükselme¹, hipofosfatemi¹

¹ Erişkin hastalarda

² Pediyatrik hastalarda

Malign Neoplazma İnsidansı:

Bireysel çalışmaların her birinde hastalardaki genel malignite insidansı, SIMULECT kullanan hastalarda ve karşılaştırma tedavi gruplarında birbirine yakın bulunmuştur. Lenfoma/lenfoproliferatif hastalık, hem ikili hem de üçlü immünosupresif tedavi ile kombinasyon halinde tüm plasebo alan hastaların %0,3'ünde (2/595), SIMULECT grubundaki hastaların %0,1'inde (1/701) meydana geldi.

Bildirilen diğer malignite insidansları ise SIMULECT kullananlarda %1.0 (7/701), plasebo kullananlarda %1.2 (7/595) olmuştur.

Beş yıllık iki uzatma çalışmasının toplu analizinde, malignite insidansı ve lenfoproliferatif hastalıkların (LPD) insidansında SIMULECT kullananlar %7 (21/295) ile plasebo kullananlar %7 (21/291) eşit olduğu bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Enfeksiyöz epizotların insidansı:

Viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların genel insidansı ve profili, ikili ve üçlü immünosupresif tedavi ile kombinasyon halinde SIMULECT veya plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında benzerdi. Genel enfeksiyon insidansı SIMULECT grubunda %75,9 ve plasebo grubunda %75,6 ve ciddi enfeksiyon insidansı sırasıyla %26,1 ve %24,8'di. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının insidansı, ikili veya üçlü tedavi rejimini takiben her iki grupta da benzerdi (%14,6'ya karşı %17,3) (bkz. bölüm 4.4).

İkili veya üçlü tedaviden sonraki ölüm insidansı ve nedenleri, SIMULECT (%2.9) ve plasebo gruplarında birbirine yakın bulunmuş ve her iki tedavi grubunda da en sık rastlanan ölüm nedeni enfeksiyonlar olmuştur (SIMULECT = % 1.3, plasebo = % 1.4). Beş yıllık iki uzatma çalışmasının toplu analizinde, ölüm insidansı ve nedenleri her iki tedavi grubunda benzer olmaya devam etmiş (SIMULECT = %15, plasebo %11); başlıca ölüm nedeni kalp yetmezliği ve miyokardiyal enfarktüs gibi kalple ilgili bozukluklar olmuştur (SIMULECT %5, plasebo %4).

Pazarlama sonrasındaki spontan raporlardaki advers ilaç reaksiyonlarının listesi:

Pazarlama sonrasında gelen spontan raporlar doğrultusunda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları tanımlanmıştır. Bu advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıflarına göre sınıflandırılmıştır. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü net olarak bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, bu reaksiyonların sıklığına ilişkin güvenilir tahminlerde bulunmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmeyen: Deri döküntüsü, ürtiker, kaşıntı, hapsirme, hırıltılı solunum, bronkospazm, dispne, pulmoner ödem, kalp yetmezliği, hipotansiyon, taşikardi, solunum yetmezliği ve kapiler sızdırma sendromu gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda SIMULECT insanlara 24 günlük bir süre boyunca 150 mg'a kadar çoklu dozlarda ve 60 mg'a kadar tekli dozlarda herhangi bir istenmeyen akut etki olmaksızın uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İnterlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC02

Etki mekanizması

SIMULECT, T-lenfositlerin yüzeyinde antijen maruziyetine yanıt olarak eksprese edilen interlökin-2 reseptör alfa zincirine (CD25 antijeni) yönelik bir murin/insan şimerik monoklonal (IgG_{1K}) antikorudur. Yüksek afiniteli interlökin-2 reseptörlerini eksprese eden aktive T-lenfositleri üzerindeki CD25 antijenine spesifik olarak yüksek afinite (KD değeri 0.1 nM) ile bağlanır ve dolayısıyla T-hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören interlökin-

2'nin bağlanması engeller. İnterlökin-2 reseptörleri, basiliximab düzeyleri 0.2 mikrogram/ml'nin üzerinde olduğu sürece, tam ve devamlı olarak bloke durumda kalır. Konsantrasyonlar bu değerin altına indikçe, CD25 antijen ekspresyonu 1-2 hafta içinde tedavi öncesindeki düzeylere döner. SIMULECT, miyelosupresyona neden olmaz.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

SIMULECT'in *de novo* böbrek transplantasyonunda akut organ reddinin profilaksisindeki etkinliği çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. SIMULECT'in plasebo ile karşılaştırıldığı 12 aylık çok merkezli iki pivotal çalışmada (toplamda 722 hasta) elde edilen veriler, mikroemülsiyon siklosporin ve kortikosteroidlerle eş zamanlı olarak uygulanan SIMULECT'in akut rejeksiyon epizotlarının insidansını transplantasyondan sonraki 6 ay içinde (oranlar %31 ve %45, $p < 0.001$) ve 12 ay içinde (oranlar %33 ve %48, $p < 0.001$) anlamlı ölçüde azalttığını göstermektedir. SIMULECT ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında 6 ve 12 ay sonra greft sağkalımı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir [12. ayda SIMULECT grubunda 32 greft kaybı (%9), plasebo grubunda ise 37 greft kaybı (%10)]. Akut rejeksiyon epizotlarının insidansı, SIMULECT ve üçlü immünosupresif rejimle tedavi edilen hastalarda önemli oranda daha düşük bulunmuştur.

SIMULECT'in plasebo ile karşılaştırıldığı çok merkezli, çift-kör iki çalışmada (toplamda 463 hasta) elde edilen bulgular, mikroemülsiyon siklosporin, kortikosteroidler ve azatiyoprin (%21'e karşı %35) ya da mikofenolat mofetil (%15'e karşı %27) ile birlikte kullanıldığında SIMULECT'in transplantasyondan sonraki 6 ay içinde akut red ataklarının insidansını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. 6 aya kadar SIMULECT grubundaki hastaların %6'sında, plasebo grubundaki hastaların da %10'unda greft kaybı meydana gelmiştir. Advers olay profili, tedavi grupları arasında karşılaştırılabilir düzeyde kalmıştır.

Beş yıllık, açık etiketli iki uzatma çalışmasının toplu analizinde, (toplam 586 hasta) SIMULECT ile plasebo grupları arasında birleşik greft ve hasta sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Uzatma çalışmaları, transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde bir akut rejeksiyon epizodu görülen hastalarda beş yıllık takip periyodu sırasında greft kaybı ve ölüm oranının rejeksiyon gözlenmeyenlere göre daha fazla olduğunu da göstermiştir. SIMULECT bu olayları etkilememiştir.

Pediyatrik popülasyon

SIMULECT'in etkinliği ve güvenliliği iki pediyatrik çalışmada değerlendirilmiştir.

Pediyatrik *de novo* böbrek transplantasyonlu 41 hastada yapılan kontrol grubuna yer verilmeyen bir çalışmada, SIMULECT mikroemülsiyon siklosporin ve steroidlerle eş zamanlı olarak uygulanmıştır. Transplantasyondan sonraki 6 ay içinde hastaların %14.6'sında, 12 ay içinde ise %24.3'ünde greft kaybı meydana gelmiştir. Bir bütün olarak advers olay profilinin pediyatrik böbrek transplantasyon popülasyonundaki genel klinik deneyimle ve kontrol grubuna yer verilen erişkin transplantasyon çalışmalarında elde edilen profille uyumlu olduğu görülmüştür.

Renal allograft transplantasyonu olan pediyatrik hastalarda mikroemülsiyonluk siklosporin, mikofenolat mofetil ve steroidlerle kombinasyon halinde basiliximabın incelendiği 12 aylık, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışma. Çalışmanın birincil amacı, akut rejeksiyonların önlenmesinde mikroemülsiyonluk siklosporin, mikofenolat mofetil ve steroidler ile karşılaştırıldığında bu kombinasyonun üstünlüğünü göstermek olmuştur. 202 hastanın 104'ü basiliximaba ve 98'i plaseboya randomize edilmiştir. Biyopsi ile kanıtlanan rejeksiyon (BPAR) epizoduna kadar geçen süre ya da transplantasyondan sonraki 6 ay içerisinde graft kaybı, ölüm ya da varsayımsal rejeksiyon olan birincil etkinlik sonlanma

noktaları basiliximab ile tedavi edilen hastaların %16.7'sinde ve plasebo uygulanan hastaların %21.7'sinde ortaya çıkmıştır. Sınır rejeksiyonlar da birincil sonlanma noktasına eklendiğinde bu oranlar sırasıyla %26.0 ve %23.9 olmuş, basiliximab ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusu olmamıştır (HR: 1.04, %90 GA: [0.64; 1.68]). BPAR oranları basiliximab grubu için %9.4, plasebo grubu için ise %17.4 bulunmuştur (HR: 0.50, %90 GA: [0.25; 0.99]). Sınır rejeksiyonlar dahil edildiğinde bu oranlar sırasıyla %20.8 ve %19.6 bulunmuştur (HR: 1.01, %90 GA: [0.59; 1.72]). Genel güvenlilik profili iki grup için benzer olmuştur. Advers olayların insidans oranlarının ve advers olayların paterninin iki tedavi grubu arasında benzer olduğu ve bu tedavi rejimlerinden ve altta yatan hastalıklardan beklendiği gibi olduğu görülmüştür.

İmmünojenisite

SIMULECT ile tedavi edilerek anti-idiotip antikorlar açısından test edilen 339 böbrek transplantasyonlu hastanın yalnızca 4 (%1.2) tanesinde anti-idiotip antikor reaksiyonu gelişmiştir. SIMULECT kullanan 172 hastanın katıldığı bir çalışmada, böbrek transplantasyon vakalarında HAMA (insan anti-murin antikor) insidansı, birlikte muromonab-CD3 kullanılmayan vakalarda 2/138; muromonab-CD3 kullanan vakalarda 4/34 olmuştur. Daha önce SIMULECT kullanmış olan hastalarda muromonab-CD3 kullanılmasıyla ilgili elimizdeki klinik veriler, SIMULECT sonrasında bunun veya diğer kemirgen anti-lenfositer antikor preparatlarının sakıncalı olmadığı izlenimini vermektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Böbrek transplantasyonu uygulanan erişkin hastalarda tekli ve çoklu doz farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan kümülatif doz, 20 – 60 mg arasında değişmiştir.

Emilim:

20 mg'lık dozun intravenöz infüzyon şeklinde 30 dakikada verilmesinden sonra elde edilen pik serum konsantrasyonu, 7.1 ± 5.1 mg/l'dir. Tek doz olarak test edilen en yüksek doz olan 60 mg'a doğru çıkıldıkça, bununla orantılı olarak C_{maks} ve EAA değerleri de artar.

Dağılım:

Kararlı durumdaki dağılım hacmi, 8.6 ± 4.1 litredir. Çeşitli vücut kompartımanlarına dağılımın kapsamı ve derecesi tam olarak incelenmemiştir. İnsan dokularının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar SIMULECT'in yalnızca lenfositlere ve makrofajlara/monositlere bağlandığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Uygulanabilir değildir.

Eliminasyon:

Terminal yarılanma ömrü, 7.2 ± 3.2 gündür. Total vücut klirensi, 41 ± 19 ml/saattir.

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Transplantasyonlu hastalar:

Karaciğer transplantasyonlu erişkin hastalardaki dispozisyon, kararlı durum dağılım hacminin 7.5 ± 2.5 litre, yarılanma ömrünün 4.1 ± 2.1 gün ve klirensin 75 ± 24 ml/saat olması şeklinde karakterize edilmiştir. Drene olan asit sıvısı ve postoperatif kanama, ilacın klirensine katkıda bulunmuştur. Bu hasta popülasyonunda reseptörleri doymuş duruma getiren konsantrasyon eşliğinin daha düşük (0.1 mikrogram/ml) olması ilacın daha hızlı klirensini dengelemiştir. Bu nedenle belirli bir SIMULECT dozuyla sağlanan IL-2Ralfa blokajının süresi, böbrek transplantasyonlu erişkin hastalarinkine yakındır.

Pediyatrik popülasyon:

SIMULECT'in farmakokinetiği, 39 *de novo* böbrek transplantasyonlu pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Yaşları 1-11 arasında değişen bebeklerde ve çocuklarda ($n=25$); kararlı durum dağılım hacmi 4.8 ± 2.1 litre, yarılanma ömrü 9.5 ± 4.5 gün ve klerens 17 ± 6 ml/saat bulunmuştur. Dağılım hacmi ve klerens, böbrek transplantasyonlu erişkin hastalardakine kıyasla %50 daha azdır. Bu yaş grubunda dispozisyon parametreleri, hastanın yaşından (1-11 yaş grubu), vücut ağırlığından (9-37 kg) veya vücut yüzey alanından ($0.44 - 1.20$ m²), klinik olarak önemli ölçüde etkilenmemiştir. Adolesan çağındakilerde (12-16 yaş, $n=14$), kararlı durum dağılım hacmi 7.8 ± 5.1 litre, yarılanma ömrü 9.1 ± 3.9 gün, klerens 31 ± 19 ml/saat olmuştur. Bu yaş grubundaki dispozisyon, böbrek transplantasyonlu erişkin hastalardakine yakın olmuştur. Serum konsantrasyonu ile reseptör saturasyonu arasındaki ilişki, 13 hastada değerlendirilmiş ve böbrek transplantasyonlu erişkin hastalardakine benzer özellikte bulunmuştur.

Kilo:

Erişkin hastalarda vücut ağırlığının dağılım hacmi veya klerens üzerinde klinik önemi olan herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Cinsiyet:

Erişkin hastalarda cinsiyetin dağılım hacmi veya klerens üzerinde klinik önemi olan herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Cinsiyet, eliminasyon yarılanma ömrünü de etkilememiştir.

Yaş:

Hastanın yaşı (20-69 yaş grubu) eliminasyon yarılanma ömrünü etkilememiştir.

İrk:

İrk, eliminasyon yarılanma ömrünü etkilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Rhesus maymunlarına 4 hafta boyunca haftada 2 kez intravenöz yolla 5 mg/kg'a kadar basiliximab dozları verilmiş ve bunu 8 haftalık çekilme periyodu takip etmiş, ya da 39 hafta boyunca haftada 24 mg/kg basiliximab verilmiş ve bunu 13 haftalık çekilme periyodu takip etmiştir. Bu çalışmada hiçbir toksisite gözlenmemiştir. En yüksek doz düzeyi, eş zamanlı immünosupresif tedaviyle birlikte önerilen klinik dozların verildiği böbrek transplantasyonlu hastalarda gözlenen sistemik maruziyet değerinin (EAA) 1.000 katından yüksek bir değere ulaşılmasını sağlamıştır.

Sinomolgus maymunlarında, organojenez periyodu sırasında 5 mg/kg'a kadar dozlarda haftada 2 kez uygulanan basiliximab enjeksiyonlarını takiben hiçbir maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite gözlenmemiştir.

İn vitro mutajenik potansiyel gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Potasyum dihidrojen fosfat

Susuz disodyum fosfat

Sodyum klorür

Sükroz

Mannitol

Glisin

Enjeksiyonluk su

Koruyucu eklenmemiştir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

SIMULECT'in başka intravenöz maddelerle geçimliliği ile ilgili hiçbir veri bulunmadığından, SIMULECT başka ilaçlarla/maddelerle karıştırılmamalıdır ve her zaman ayrı bir infüzyon seti yoluyla verilmelidir.

6.3. Raf ömrü

2-8°C'de orijinal ambalajında saklandığında SIMULECT'in raf ömrü 36 aydır. Sulandırıldıktan sonra 2-8°C'de 24 saat, oda sıcaklığında 4 saat saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Soğutma koşulları altında (2-8°C) taşınmalı ve saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SIMULECT flakon

Renksiz cam flakon (6R), hidrolitik cam tip I, Ph. Eur.'a uygun şekilde, gri flüor-reçine kaplı bütül lastik tıpa, flanşlı alüminyum şeritle bağlanmış, mavi polipropilen geçme kapaklı

Her bir flakon 20 mg etkin madde içermektedir.

Enjeksiyonluk su

Renksiz cam ampul, hidrolitik cam tip I, Ph. Eur.'a uygun şekilde.

Her bir ampul 5 ml enjeksiyonluk su içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İnfüzyon/enjeksiyon çözeltisini hazırlamak için, ilaçla birlikte gelen ampulden 5 ml enjeksiyonluk su alarak SIMULECT toz içeren flakona aseptik olarak ekleyiniz.

Flakonu yavaşça çalkalayarak tozun çözülmesini sağlayınız. Sulandırılmış, renksiz, berraktan opağa çözeltiyi mümkün olan en kısa sürede kullanınız, ancak bu çözelti 2°-8°C'de 24 saat ya da oda sıcaklığında 4 saat saklanabilir. Sulandırılmış çözelti 24 saat içinde kullanılmadıysa atınız.

Sulandırılmış çözelti izotoniktir. Bolus enjeksiyon olarak verilebilir ya da infüzyon için serum fizyolojik ya da %5 dekstroz ile 50 ml ya da daha büyük bir hacme seyreltilebilir.

SIMULECT'in başka intravenöz maddelerle geçimliliği ile ilgili hiçbir veri bulunmadığından, SIMULECT başka ilaçlarla/maddelerle karıştırılmamalıdır ve her zaman ayrı bir infüzyon seti yoluyla verilmelidir.

Aşağıdaki infüzyon setleriyle geçimliliği doğrulanmıştır:

İnfüzyon torbası

- Baxter minibag NaCl %0.9

İnfüzyon setleri

- Luer Lock, H. Noolens
- Sterile vented i.v. set, Abbott
- Infusion set, Codan
- Infusomat, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000 Plumset Microdrip, Abbott
- Vented basic set, Baxter
- Flashball device, Baxter
- Vented primary administration set, Imed

Ticari olarak satılan diğer cihazlarla geçimliliği test edilmemiştir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

108/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat-tarihi: 23 Ağustos 2000

Ruhsat yenileme tarihi: 14 Haziran 2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ