Симулект



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Базиликсимаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения белого или почти белого цвета; растворитель прозрачный, бесцветный; восстановленный раствор бесцветный, прозрачный или слабо опалесцирующий.

	1 фл.
базиликсимаб	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат безводный - 992 мкг, натрия хлорид - 1.608 мг, калия дигидрофосфат - 7.212 мг, сахароза - 20 мг, глицин - 40 мг, маннитол - 80 мг.

Растворитель: вода д/и - 5 мл.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Симулект - специфический иммунодепрессант.

Он представляет собой химерные моноклональные антитела, обладающие свойствами антител мыши и человека (IgG_{1k}), действие которых направлено против альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (антиген CD25), экспрессируемого на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами. Симулект специфически и с высоким аффинитетом (Кр 0.1 нм) связывается с антигеном CD25 на активированных Т-лимфоцитах, экспрессирующих высокоаффинный рецептор интерлейкина-2, и, таким образом, предотвращает связывание интерлейкина-2, служащее сигналом для пролиферации Т-клеток. Полная и непрерывная блокада рецептора интерлейкина-2 поддерживается до тех пор, пока концентрация базиликсимаба в сыворотке превышает 0.2 мкг/мл. При уменьшении значения концентрации ниже указанной величины уровень экспрессии антигена CD25 возвращается к исходным величинам в течение 1-2 недель. Симулект не вызывает высвобождения цитокинов или миелосупрессии.

Результаты клинических исследований

Эффективность Симулекта в профилактике реакции отторжения трансплантата у больных с впервые пересаженной почкой была показана при проведении двойных «слепых» плацебо-контролируемых исследований. Результаты двух мультицентровых исследований продолжительностью 12 месяцев, в которых проводилось сравнение Симулекта и плацебо, показали, что применение Симулекта в сочетании с базовой иммуносупрессивной терапией циклоспорином (в форме микроэмульсии) и глюкокортикоидами достоверно снижает число реакций острого отторжения

трансплантата как через 6 месяцев после трансплантации (31% vs. 45%, p<0.001), так и через 12 месяцев (33% vs. 48%, p<0.001). По такому показателю как выживание трансплантата через 6 и 12 месяцев после пересадки не было выявлено достоверных различий между Симулектом и плацебо (число случаев потери трансплантата через 12 месяцев составило 32 (9%) в группе пациентов, получавших Симулект, и 37 (10%) - в группе пациентов, получавших плацебо). Частота случаев острого отторжения трансплантата была значительно ниже у больных, получавших Симулект на фоне трехкомпонентной базисной иммуносупрессивной терапии.

Результаты двух многоцентровых двойных «слепых» исследований, в которых проведено сравнение Симулекта и плацебо, применявшихся на фоне трехкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии (циклоспорин + глюкокортикоиды + азатиоприн или микофенолат мофетил), свидетельствуют о том, что Симулект достоверно снижает частоту случаев острого отторжения через 6 месяцев после трансплантации (21% vs. 35%, p=0.005, точный метод Фишера, для подгруппы азатиоприна; или 15% vs. 27%, p=0.046, метод K-M, для подгруппы микофенолата мофетила). Число случаев потери трансплантата через 6 месяцев составило в группе Симулекта 6%, в группе плацебо - 10%. Обе группы имели сопоставимые профили нежелательных явлений.

В одном рандомизированном, открытом, активно контролируемом исследовании продолжительностью 12 месяцев было проведено изучение Симулекта в сравнении с препаратом поликлонального антилимфоцитарного иммуноглобулина (ATG/ALG). Пациенты в обеих группах получали также базовую иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами, микофенолата мофетилом и циклоспорином в форме микроэмульсии (в группе Симулекта циклоспорин назначали в ранние сроки, а в группе ATG/ALG его назначение было отсроченным). Через 12 месяцев после трансплантации частота случаев отторжения, подтвержденных биопсией, составила 19% в группе Симулекта и 20% - в группе ATG/ALG.

В одном исследовании, проведенном у детей с впервые пересаженной почкой, Симулект назначали на фоне двухкомпонентной схемы (циклоспорин + глюкокортикоиды). Частота случаев острого отторжения составила 14.6% через 6 месяцев после трансплантации и 24.3% - через 12 месяцев после трансплантации. Профиль нежелательных явлений, зарегистрированных в этом исследовании, практически не отличался от профиля тех нежелательных явлений, которые наблюдались в общей педиатрической популяции, перенесшей пересадку почки, а также тех явлений, которые были зарегистрированы в контролируемых клинических исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, перенесших пересадку почки.

Из 339 пациентов, получавших Симулект и обследованных на наличие антиидиотипических антител, их образование было выявлено у 4-х больных (1.2%). Из 172 пациентов, получавших Симулект в ходе клинического исследования, HAMA-ответ (то есть иммунный ответ на активное вещество препарата) был отмечен у 2 из 138 больных, не получавших муромонаб-СБ3, и у 4 из 34 больных, получавших одновременно муромонаб-СО3. Имеющиеся в настоящее время клинические данные не исключают возможности применения муромонаба-СБ3, равно как и других препаратов мышиных антилимфоцитарных антител, у больных, получивших Симулект.

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования с однократным и многократным введением препарата проводились у больных, перенесших трансплантацию почки. Суммарные дозы колебались от 15 мг до 150 мг.

После внутривенной 30-минутной инфузии 20 мг Симулекта максимальная концентрация в сыворотке составляет 7.1±5.1 мг/л. Значения C_{max} и AUC возрастают пропорционально увеличению разовой дозы (вплоть до величины 60 мг, которая была максимальной изученной величиной).

Объем распределения при достижении равновесного состояния составляет 8.6±4.1 л. Распределение в различные области организма еще полностью не изучено. Эксперименты in vitro с использованием тканей человека показали, что Симулект связывается только с лимфоцитами и макрофагами/моноцитами. Конечный период полувыведения составляет 7.2±3.2 суток. Общий клиренс составляет 41±19 мл/ч.

Особенности фармакокинетики в отдельных группах пациентов

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

У взрослых пациентов, перенесших пересадку печени, фармакокинетические показатели были следующими: равновесный объем распределения 7.5±2.5 л, $T_{1/2}$ 4.1±2.1 суток, клиренс 75±24 мл/ч. На значение клиренса оказали влияние потеря препарата с асцитической жидкостью при дренировании брюшной полости и послеоперационное кровотечение. У этой категории больных более высокие значения клиренса уравновешивались более низкой пороговой величиной концентрации препарата в сыворотке (0.1 мкг/мл), при которой имело место насыщение рецепторов. Поэтому длительность блокады IL-2Rα при данной дозировке Симулекта была такой же, как и у взрослых пациентов после пересадки почки.

Фармакокинетика у детей. Фармакокинетика Симулекта у детей была изучена у 39 детей с впервые пересаженной почкой. У детей в возрасте от 1 года до 11 лет (n=25), имевших массу тела от 9 до 37 кг и площадь поверхности тела от 0.44 до 1.2 $м^2$, равновесный объем распределения составил 4.8±2.1 л, период полувыведения 9.5±4.5 суток, общий клиренс 17±6 мл/ч. Значения объема распределения и клиренса у детей примерно на 50% ниже, чем у взрослых. В данной возрастной группе не отмечено клинически значимого влияния возраста, массы тела и площади поверхности тела на фармакокинетические параметры. У подростков (возраст от 12 до 16 лет, n=14) параметры фармакокинетики были сходными с соответствующими показателями у взрослых пациентов и составили: равновесный объем распределения 7.8±5.1 л, период полувыведения 9.1±3.9 суток, клиренс 31±19 мл/ч. Взаимосвязь между

концентрацией препарата в сыворотке и степенью насыщения рецепторов была оценена у 13 детей и была сходной с соответствующим показателем у взрослых пациентов.

Показания к применению:

— для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов (взрослых и детей) с впервые пересаженной почкой.

Препарат применяют на фоне базисной иммуносупрессивной терапии циклоспорином (в форме микроэмульсии) и глюкокортикоидами или на фоне трехкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии - циклоспорин в форме микроэмульсии, глюкокортикоиды и азатиоприн (либо микофенолат мофетил).

Противопоказания:

— наличие сведений о повышенной чувствительности к базиликсимабу или другим ингредиентам препарата.

Способ применения и дозы:

Симулект применяют в 2 введения. Первое введение проводят за 2 часа до трансплантации. Введение Симулекта возможно только в случае абсолютной уверенности в том, что пересадка будет проведена и пациенту будет назначена базовая иммуносупрессивная терапия. Второе введение Симулекта проводят через 4 дня после операции. От введения второй дозы следует воздержаться в случае потери (отторжения) трансплантата или в случае развития реакций повышенной чувствительности на введение первой дозы Симулекта.

Способ введения. После растворения Симулект вводят внутривенно калельно (в течение 20-30 минут) либо струйно.

Для взрослых рекомендуемая общая доза составляет 40 мг, т.е. два введения по 20 мг.

Для детей с массой тела менее 35 кг рекомендуемая общая доза составляет 20 мг, т.е. два введения по 10 мг. **Детям с массой тела 35** кг и более Симулект назначают в суммарной дозе 40 мг, т.е. два введения по 20 мг.

Применение у лиц пожилого возраста

Имеются лишь ограниченные сведения о применении Симулекта при лечении лиц пожилого возраста, однако нет данных о необходимости изменения режима дозирования по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами.

Рекомендации по приготовлению и введению раствора Симулекта

Для приготовления раствора добавьте 5 мл воды для инъекций из прилагаемой ампулы во флакон с порошком Симулекта. Осторожно потрясите флакон для растворения порошка. Приготовленный раствор изотоничен, прозрачен, бесцветен, не содержит видимых включений, может слегка опалесцировать. Раствор следует использовать сразу после приготовления, но возможно хранение при комнатной температуре не более 4 часов или при температуре 2-8°C не более суток. Если в течение этого времени раствор не был использован, его следует уничтожить. Раствор Симулекта вводят внутривенно струйно или капельно в течение 20-30 минут (после предварительного разведения в 50 мл или более 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы).

Поскольку нет данных о совместимости Симулекта с другими веществами для внутривенного введения, его не следует смешивать с другими препаратами и всегда следует вводить при помощи отдельной системы.

Проверена и установлена совместимость со следующими системами для инфузии: мешок для инфузии Baxter minibag NaCl 0.9%; системы для инфузии Luer Lock™, H. Noolens; Sterile vented i.v. set, Abbott; Infusion set, Codan; Infusomat™, Braun; Infusiongerat R 87 plus, Ohmeda; Lifecare5000™ Plumset Microdrip, Abbott; Vented basic set, Baxter; Flashball device, Baxter; Vented primary administration set, Imed. Совместимость с другими системами, имеющимися в продаже, не проверялась.

Побочное действие:

Приводимые ниже нежелательные явления базируются на сведениях, полученных при проведении четырех рандомизированных, двойных «слепых», плацебо-контролируемых исследований у больных с пересаженной почкой. При оценке возможной связи нежелательного явления с применением Симулекта следует также учитывать сопутствующую иммуносупрессивную терапию, которая назначалась больным в составе стандартных схем: в двух исследованиях -циклоспорин в форме микроэмульсии и глюкокортикоиды (346 и 380 больных); в одном исследовании - циклоспорин в форме микроэмульсии, азатиоприн и глюкокортикоиды (340 больных) и в одном исследовании - циклоспорин в форме микроэмульсии, микофенолат мофетил и глюкокортикоиды (123 больных). Кроме того, в одном контролируемом исследовании у больных с пересаженной почкой (135 больных) Симулект был изучен в сравнении с

препаратом поликлональных антилимфоцитарных антител (ATG/ALG) на фоне базовой иммуносупрессивной терапии (циклоспорин + микофенолат мофетил + глюкокортикоиды). Данные по безопасности применения Симулекта у детей были получены в открытом фармакокинетическом и фармакодинамическом исследовании у больных с пересаженной почкой (41 пациент).

Частота нежелательных явлений. Назначение Симулекта не ведет к увеличению частоты нежелательных явлений, которые обычно наблюдаются у пациентов, перенесших трансплантацию органов и обусловлены основным заболеванием и одновременным применением иммуносупрессивных и других препаратов. В четырех плацебо-контролируемых исследованиях спектр нежелательных явлений, наблюдавшихся у 590 пациентов, леченных рекомендованными дозами Симулекта, не отличался от такового у 595 пациентов, получавших плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений при назначении Симулекта также не изменялась (при сравнении с группой плацебо). Общая частота нежелательных явлений, которые, по оценке исследователей, были связаны с применением Симулекта, существенно не различалась между группами, получавшими Симулект (7.1%-40%), и группами, получавшими плацебо (7.6%-39%). По данным активно контролируемого сравнительного исследования с препаратом поликлональных антилимфоцитарных антител (ATG/ALG), нежелательные явления, связанные с применением препарата, значительно реже встречались в группе Симулекта (11.4%), чем в группе ATG/ALG(41.5%).

Нежелательные явления у взрослых пациентов. Наиболее часто (>20%) в обеих сравниваемых группах (Симулект vs. плацебо или Симулект vs. ATG/ALG, на фоне двух- или трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии) встречались запоры, инфекции мочевыводящих путей; болевые ощущения различной локализации, обусловленные в основном оперативным вмешательством; тошнота, периферические отеки, гипертензия, анемия, головная боль, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, осложнения в области операционной раны, увеличение массы тела, повышение сывороточного креатинина, гипофосфатемия, диарея, инфекционные заболевания верхних отделов дыхательных путей.

Нежелательные явления у детей. В обеих весовых группах пациентов (масса тела менее 35 кг и масса тела 35 кг и выше) на фоне двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии наиболее часто (>20%) регистрировались инфекции мочевьшодящих путей, гипертрихоз, ринит, лихорадка, гипертензия, инфекционные заболевания верхних отделов дыхательных путей, вирусные инфекции, сепсис, запор.

Частота злокачественных новообразований. По данным всех проведенных исследований, общая частота злокачественных новообразований была сходной в группах пациентов, получавших Симулект, и группах, получавших любой из препаратов сравнения. Так, например, лимфомы/лимфопролиферативные заболевания встречались в группе Симулекта с частотой 0.1% (1/701); в группе плацебо - 0.3% (2/595) и 0% -группе ATG/ALG. Частота встречаемости прочих злокачественных новообразований составила 1% (7/701) в группе Симулекта; 1.2% (7/595) в группе плацебо и 4.6% (3/65) в группе ATG/ALG.

Частота инфекционных заболеваний. Общая частота и спектр инфекционных заболеваний у пациентов, получавших базовую иммуносупрессивную терапию (двух- или трехкомпонентную) были сходными в группах, получавших Симулект (75.9%), и группах, получавших плацебо (75.6%) или ATG/ALG(75.6%). Серьезные инфекционные заболевания встречались с частотой 26.1% в группе больных, получавших Симулект, и 24.8% в группе больных, получавших препарат сравнения. Частота цитомегаловирусной инфекции была сходной в обеих группах (14.6% и 17.3%).

Частота летальных исходов и причины смерти в группе Симулекта и в группах плацебо или ATG/ALG также были одинаковыми (2.9% и 2.6% соответственно). Наиболее распространенной причиной смерти были инфекции (группа Симулекта - 1.3%; группа плацебо или ATG/ALG - 1.4%).

Постмаркетинговые данные свидетельствуют об очень редких (частота менее 1/1000) случаях возникновения реакций повышенной чувствительности/ аллергических реакций, таких как кожная сыпь, крапивница, чихание, стридор, бронхоспазм, отек легких, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, синдром повышенной проницаемости капилляров.

Синдром высвобождения цитокинов во время или после инъекции не наблюдался, что исключало необходимость профилактического применения стероидов.

Передозировка:

В клинических исследованиях Симулект вводили пациентам в однократной дозе до 60 мг или дробными дозами до суммарной дозы, составлявшей 150 мг за 24 дня, при этом не было отмечено каких-либо острых неблагоприятных явлений.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследования у беременных женщин и кормящих матерей не проводились. Симулект не следует назначать в период беременности, за исключением тех случаев, когда возможная польза для матери превосходит вероятный риск для плода. Поскольку Симулект представляет собой иммуноглобулин G(IgG_{lk}), он может проникать через человеческую плаценту, а также может выделяться с грудным молоком.

Кормящие матери, получавшие Симулект, должны воздержаться от грудного вскармливания в течение 8 недель после введения второй дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку Симулект является иммуноглобулином, не ожидается каких-либо метаболических взаимодействий между препаратами.

Применение некоторых, традиционно назначаемых при трансплантации препаратов (системные противовирусные, антибактериальные, противогрибковые средства, анальгетики, антигипертензивные средства, в том числе бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и диуретики) в дополнение к циклоспорину в форме микроэмульсии, глюкокортикоидам, азатиоприну и микофенолату мофетилу не приводило к увеличению частоты нежелательных явлений.

В первые 3 месяца после трансплантации имели место случаи острого отторжения трансплантата (у 14% больных в группе, получавшей Симулект, и у 27% больных в группе, получавшей плацебо), для лечения которого применяли препараты антител (например, ОКТ 3 или АТГ/АЛГ). При этом в группе, получавшей Симулект, не было выявлено какого-либо учащения инфекционных заболеваний или других нежелательных явлений (при сравнении с группой плацебо).

Изучение Симулекта, примененного на фоне трехкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии (циклоспорин в форме микроэмульсии, глюкокортикоиды и азатиоприн либо микофенолат мофетил), было проведено в трех клинических исследованиях. При добавлении азатиоприна к двухкомпонентной терапии (циклоспорин + глюкокортикоиды) отмечалось снижение общего клиренса Симулекта в среднем на 22%. При добавлении микофенолата мофетила к двухкомпонентной терапии снижение клиренса Симулекта составило в среднем 51%. При использовании Симулекта на фоне трехкомпонентной схемы терапии, включавшей азатиоприн или микофенолат мофетил, не было отмечено какого-либо учащения инфекционных заболеваний или других нежелательных явлений (при сравнении с группой плацебо).

Имеются сообщения о нескольких случаях развития HAMA-ответов (иммунный ответ пациента на на активное вещество препарата, представляющее собой моноклональные антитела со свойствами антител мыши и человека), зарегистрированных в клиническом иследовании, включавшем 172 пациента. 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 Симулекта. Применение Симулекта не исключает последующего лечения препаратами, содержащими мышиные антилимфоцитарные антитела.

Особые указания и меры предосторожности:

Симулект могут назначать только врачи, имеющие опыт применения иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов. Медицинские учреждения, планирующие применение Симулекта, должны иметь оборудование и лекарственные препараты для проведения лечебных и реанимационных мероприятий (в том числе для случаев развития реакций повышенной чувствительности), а также подготовленный персонал.

Отмечены случаи (менее одного случая на 1000 пациентов) развития реакций повышенной чувствительности как на первое, так и на второе введение Симулекта. Эти реакции развивались быстро (в пределах 24 часов), носили серьезный характер - крапивница, зуд, чихание, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, бронхоспазм, отек легких и острая дыхательная недостаточность. В случае развития реакций повышенной чувствительности дальнейшее применение Симулекта противопоказано.

У пациентов, перенесших трансплантацию и находящихся на базовой иммуносупрессивной терапии, повышен риск развития лимфопролиферативных заболеваний и оппортунистических инфекций. Хотя Симулект и является иммуносупрессйвным препаратом, до настоящего времени не отмечено развития каких-либо лимфопролиферативных заболеваний или оппортунистических инфекций у больных, получавших лечение Симулектом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Маловероятно, что Симулект может снизить способность водить автомашину и работать с механизмами.

Применение в пожилом возрасте

Имеются лишь ограниченные сведения о применении Симулекта при лечении лиц пожилого возраста, однако нет данных о необходимости изменения режима дозирования по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами.

Применение в детском возрасте

Для детей с массой тела менее 35 кг рекомендуемая общая доза составляет 20 мг, т.е. два введения по 10 мг.
Детям с массой тела 35 кг и более Симулект назначают в суммарной дозе 40 мг, т.е. два введения по 20 мг.

Условия хранения:

Транспортировку и хранение осуществляют при температуре 2-8°C. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Срок годности - 3 года при условии хранения в оригинальной упаковке при температуре 2-8°C.

После растворения препарат можно хранить 24 часа при температуре 2-8°C или 4 часа при комнатной температуре.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Simulekt