

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simulect 20 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 20 mg de basiliximab*.

Un ml de la solution reconstituée contient 4 mg de basiliximab.

* anticorps monoclonal recombinant chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), produit à partir d'une lignée cellulaire murine de myélome selon la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion

Poudre blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Simulect est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique *de novo* chez l'adulte et chez l'enfant (1-17 ans, voir rubrique 4.2). Il doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes, chez les patients ayant moins de 80% d'alloréactivité vis à vis des antigènes HLA du panel ou en association à une trithérapie immunosuppressive d'entretien comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et de l'azathioprine ou du mycophénolate mofetil.

4.2 Posologie et mode d'administration

Simulect doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organe. Simulect doit être administré sous contrôle médical qualifié.

Simulect **ne doit pas** être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant.

Simulect doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes. Il peut être utilisé en association à une trithérapie immunosuppressive à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes et comprenant de l'azathioprine ou du mycophénolate mofetil.

Posologie

Adulte

La posologie standard totale est de 40 mg, administrée en deux doses de 20 mg chacune.

La première dose de 20 mg doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose de 20 mg doit être administrée 4 jours après la transplantation. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à Simulect ou de complications post-opératoires telle que la perte du greffon (voir rubrique 4.4).

Enfant et adolescent (1–17 ans)

Chez les enfants pesant moins de 35 kg, la posologie totale recommandée est de 20 mg, administrée en deux doses de 10 mg chacune. Chez les enfants pesant 35 kg ou plus, la posologie recommandée est la posologie de l'adulte, c'est à dire une posologie totale de 40 mg, administrée en deux doses de 20 mg chacune.

La première dose doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose doit être administrée 4 jours après la transplantation. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à Simulect ou de complications post-opératoires telle que la perte du greffon (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de Simulect chez le sujet âgé, mais rien n'indique que les patients âgés nécessiteraient une posologie différente de celle des adultes plus jeunes.

Mode d'administration

La solution reconstituée de Simulect peut être administrée soit en injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion intraveineuse en 20–30 minutes.

Pour les informations concernant la reconstitution, se reporter à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant Simulect doivent être pris en charge dans des infrastructures pourvues d'un laboratoire disposant de l'équipement et du personnel adéquat et d'un support médical adapté, incluant les traitements des réactions d'hypersensibilité sévères.

Les traitements immunosuppresseurs comportant plusieurs médicaments en association augmentent la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections d'évolution fatale et les sepsis; le risque augmente avec l'intensité de l'immunosuppression globale.

Simulect **ne doit pas** être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères aiguës (survenant dans les 24 heures) ont été observés lors d'une première exposition à Simulect ou lors d'une réexposition au cours d'un traitement ultérieur. Ces cas comprenaient des réactions de type anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibillance respiratoire, hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire et syndrome de fuite capillaire. En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, le traitement par Simulect doit être interrompu de façon définitive et aucune autre dose ne doit être administrée. Il convient d'être prudent lorsque des patients ayant déjà reçu Simulect sont réexposés au cours d'un traitement ultérieur.

Un ensemble de données montre qu'un sous-groupe de patients présente un risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité. Il s'agit de patients chez lesquels, après administration initiale de Simulect, le traitement immunosuppresseur concomitant a été interrompu prématurément, en raison, par exemple, d'un abandon de la transplantation ou de la perte précoce du greffon. Des réactions d'hypersensibilité aiguë ont été observées chez certains de ces patients lors de la ré-administration de Simulect au cours d'une transplantation ultérieure.

Cancers et infections

Les patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur comprenant une association avec ou sans le basiliximab ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs (comme un lymphome) et des infections opportunistes (comme une infection à cytomégalovirus, CMV). Dans les essais cliniques, la fréquence des infections opportunistes a été similaire chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs qu'ils comprennent ou non Simulect. L'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études n'a pas montré de différence de fréquence des affections malignes et des syndromes lymphoprolifératifs entre les traitements immunosuppresseurs avec ou sans association au basiliximab (voir rubrique 4.8).

Vaccination

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de la vaccination avec des vaccins vivants ou inactivés, ou sur la transmission d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Simulect. Cependant, l'utilisation de vaccins vivants n'est pas recommandée chez les patients immunodéprimés. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit donc être évitée chez les patients traités par Simulect. Les vaccins inactivés peuvent être administrés à des patients immunodéprimés; cependant, la réponse au vaccin peut dépendre du degré d'immunosuppression et de ce fait, la vaccination peut être moins efficace au cours du traitement par Simulect.

Utilisation en transplantation cardiaque

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Simulect n'ont pas été démontrées dans la prévention du rejet aigu du greffon chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'organe solide autre que rénale. Dans plusieurs essais cliniques de petite taille conduits chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque, des événements indésirables cardiaques graves tels qu'un arrêt cardiaque (2,2%), un flutter auriculaire (1,9%) et des palpitations (1,4%) ont été rapportés plus fréquemment avec Simulect qu'avec les autres traitements immunosuppresseurs d'induction.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le basiliximab étant une immunoglobuline, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à prévoir.

En plus de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes, de l'azathioprine et du mycophénolate mofetil, d'autres médicaments concomitants administrés habituellement en transplantation d'organe ont été utilisés pendant les essais cliniques sans augmentation de la fréquence des effets indésirables. Ces médicaments concomitants comprennent les antiviraux systémiques, les médicaments antibactériens et antifongiques, les analgésiques, les antihypertenseurs tels que β -bloquants ou inhibiteurs calciques et les diurétiques.

L'apparition d'anticorps humains anti-murins (HAMA) a été rapportée dans un essai clinique où 172 patients étaient traités par le basiliximab, ceci sans valeur prédictive pour la tolérance clinique. La fréquence était de 2/138 chez les patients non exposés au muromonab-CD3 (OKT3) et de 4/34 chez les patients ayant reçu de façon concomitante du muromonab-CD3. L'utilisation du basiliximab n'exclut pas le recours ultérieur à des anticorps antilymphocytaires murins.

Dans les études de phase III initiales, durant les 3 premiers mois après la transplantation, 14% des patients du groupe basiliximab et 27% des patients du groupe placebo ont eu un épisode de rejet aigu traité avec des anticorps (OKT3 ou immunoglobulines anti-thymocytes/anti-lymphocytes T, ATG/ALG), sans augmentation des effets indésirables ni des infections dans le groupe basiliximab par rapport au groupe placebo.

Trois essais cliniques ont étudié le basiliximab en association à une trithérapie incluant l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil. La clairance totale du basiliximab a été réduite de 22% en moyenne quand l'azathioprine a été ajouté à un schéma thérapeutique comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. La clairance totale du basiliximab a été réduite de 51% en moyenne quand le mycophénolate mofetil a été rajouté à un schéma thérapeutique comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. L'utilisation du basiliximab avec une trithérapie incluant l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil n'a pas augmenté les effets indésirables ou les infections dans le groupe basiliximab comparé au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Simulect est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3). Le basiliximab possède des effets immunosuppresseurs potentiellement dangereux d'une part pour le déroulement de la grossesse et d'autre part pour le nouveau-né exposé au basiliximab via le lait maternel. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 16 semaines après son arrêt.

Il n'existe aucune donnée chez l'animal ou chez l'homme concernant l'excrétion du basiliximab dans le lait maternel. Cependant, le basiliximab étant une IgG₁, son excrétion dans le lait maternel est prévisible. L'allaitement doit donc être évité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Le basiliximab a été étudié dans 4 études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo chez des patients transplantés rénaux, comme traitement d'induction en association avec les traitements immunosuppresseurs suivants : ciclosporine sous forme de microémulsion et corticoïdes dans deux études (346 et 380 patients), ciclosporine sous forme de microémulsion, azathioprine et corticoïdes dans une étude (340 patients) et ciclosporine sous forme de microémulsion, mycophénolate mofetil et corticoïdes dans une autre étude (123 patients). Les données de tolérance chez les enfants ont été obtenues à partir d'une étude ouverte pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des patients transplantés rénaux (41 patients).

Fréquence des effets indésirables : Dans les quatre essais cliniques contrôlés contre placebo mentionnés ci-dessus, les effets indésirables observés chez 590 patients traités par la dose recommandée de basiliximab se sont révélés comparables à ceux des 595 patients traités par placebo. La fréquence globale des effets indésirables relatifs au traitement pour l'ensemble des patients dans les études individuelles n'était pas significativement différente entre les groupes traités par basiliximab (7,1% - 40%) et par placebo (7,6% - 39%).

Adulte

Les effets les plus fréquemment rapportés (> 20%) après bi-ou trithérapie dans les deux groupes de traitement (basiliximab *versus* placebo) étaient : constipation, infection urinaire, douleur, nausées, oedèmes périphériques, hypertension, anémie, céphalées, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, complication de lésion post-opératoire, prise de poids, élévation de la créatinine sanguine, hypophosphatémie, diarrhée et infections respiratoires hautes.

Enfant

Les effets les plus fréquemment rapportés (> 20%) après bithérapie dans les deux cohortes de patients (< 35 kg *versus* ≥ 35 kg de poids corporel) étaient infection urinaire, hypertrichose, rhinite, fièvre, hypertension, infections respiratoires hautes, infections virales, septicémie et constipation.

Fréquence des tumeurs malignes : La fréquence globale des tumeurs malignes chez l'ensemble des patients dans les études individuelles était identique entre le groupe traité par le basiliximab et le groupe traité par le comparateur. Au total, des lymphomes/syndromes lymphoprolifératifs sont apparus chez 0,1% (1/701) des patients du groupe traité par le basiliximab, comparé à 0,3% (2/595) des patients du groupe placebo en association avec une bi- ou trithérapie immunosuppressive. D'autres affections malignes ont été rapportées chez 1,0% (7/701) des patients du groupe basiliximab, comparé à 1,2% (7/595) du groupe placebo. Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études, la fréquence des syndromes lymphoprolifératifs et des cancers s'est révélée identique avec le basiliximab (7%, 21/295) et le placebo (7%, 21/291) (voir rubrique 4.4).

Fréquence des épisodes infectieux : La fréquence globale et le profil des infections virales, bactériennes et fongiques chez les patients traités par le basiliximab ou le placebo en association avec une bi- ou trithérapie immunosuppressive étaient comparables entre les groupes. La fréquence globale des infections était de 75,9% dans le groupe basiliximab et de 75,6% dans le groupe placebo et la fréquence des infections graves était respectivement de 26,1% et 24,8%. La fréquence des infections à CMV était identique dans les deux groupes (14,6% *versus* 17,3%) après bi-ou trithérapie (voir rubrique 4.4).

La fréquence et les causes de décès après bi- ou trithérapie étaient identiques dans les groupes basiliximab (2,9%) et placebo (2,6%), les infections représentant la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études, la fréquence et les causes de décès sont demeurées similaires dans les deux groupes de traitement (basiliximab 15%, placebo 11%), la principale cause de décès étant les troubles d'origine cardiaque tels qu'insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde (basiliximab 5%, placebo 4%).

Liste des effets indésirables issus de la notification spontanée depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés sur la base de notifications spontanées recueillies après la mise sur le marché et sont classés par système-organe. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernent une population dont la taille n'est pas connue précisément, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibilance respiratoire, bronchospasme, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, hypotension, tachycardie, insuffisance respiratoire, syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4).
Syndrome de libération de cytokines.

4.9 Surdosage

Le basiliximab a été administré chez l'homme dans le cadre d'études cliniques à une dose maximale de 60 mg en administration unique, et à une dose cumulée de 150 mg en administration répétée pendant 24 jours, sans aucun effet indésirable aigu.

Pour les informations concernant la toxicologie préclinique, voir rubrique 5.3.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs des interleukines, code ATC : L04AC02.

Mécanisme d'action

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG_{1k}) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité ($K_D=0,1$ nM) à l'antigène CD25 présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2R) et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab dépassent 0,2 µg/ml (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration). Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le basiliximab n'entraîne pas de myélosuppression.

Etudes cliniques

L'efficacité du basiliximab en prévention du rejet après transplantation rénale *de novo* a été démontrée par des études en double aveugle contrôlées contre placebo. Les résultats de deux études pivot multicentriques (722 patients au total) ayant comparé pendant 12 mois le basiliximab à un placebo montrent que le basiliximab, associé à la ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes, réduit de manière significative la fréquence des épisodes de rejet aigu aussi bien dans les 6 mois (31% v. 45%, $p<0,001$) que dans les 12 mois (33% v. 48%, $p<0,001$) suivant la transplantation. Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par le basiliximab et ceux traités par le placebo en ce qui concerne la survie du greffon à 6 et à 12 mois (à 12 mois 32 pertes de greffon sous basiliximab (9%) et 37 sous placebo (10%)). La fréquence des épisodes de rejet aigu était considérablement plus faible chez les patients recevant le basiliximab en association avec une trithérapie immunosuppressive.

Les résultats de deux études multicentriques en double aveugle (463 patients au total) comparant le basiliximab au placebo montrent que le basiliximab réduit de façon significative la fréquence des épisodes de rejet aigu dans les 6 mois suivant la transplantation quand il est utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et avec de l'azathioprine (21% *versus* 35%) ou du mycophénolate mofetil (15% *versus* 27%). Une perte du greffon à 6 mois s'est produite chez 6% des patients sous basiliximab et 10% des patients sous placebo. Le profil des effets indésirables est resté comparable dans les groupes de traitement.

Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études (586 patients au total), les taux combinés de survie des greffons et des patients n'étaient pas statistiquement différents dans les groupes basiliximab et placebo. Les études d'extension ont également montré que les patients ayant eu un épisode de rejet aigu au cours de la première année post-transplantation ont présenté un nombre plus important de pertes de greffon et de décès au cours de la période de suivi à 5 ans que les patients n'ayant pas eu de rejet. Le basiliximab n'a pas eu d'influence sur ces événements.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi du basiliximab ont été évaluées dans deux études pédiatriques.

Le basiliximab a été utilisé en association à de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes dans une étude non contrôlée chez 41 enfants transplantés rénaux *de novo*. Un rejet aigu a eu lieu chez 14,6% des patients 6 mois après la transplantation, et chez 24,3% à 12 mois. Le profil global des effets indésirables était cohérent avec l'expérience clinique générale en transplantation rénale pédiatrique et avec le profil des effets indésirables dans les études contrôlées de transplantation chez l'adulte.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, d'une durée de 12 mois, le basiliximab associé à de la ciclosporine sous forme de microémulsion, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes a été étudié chez des enfants recevant une allogreffe rénale. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de cette association dans la prévention du rejet aigu par rapport à un traitement associant la ciclosporine sous forme de microémulsion à du mycophénolate mofétil et des corticoïdes. Sur les 202 patients, 104 ont été randomisés dans le groupe basiliximab et 98 dans le groupe placebo. Le critère principal d'efficacité, le délai d'apparition du premier épisode de rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) ou l'échec du traitement défini par la perte du greffon, le décès ou la suspicion de rejet au cours des 6 premiers mois post-transplantation, a été atteint chez 16,7% des patients traités par le basiliximab et chez 21,7% des patients sous placebo. Lorsque les lésions histologiques à la limite du rejet ont été incluses dans le critère principal d'efficacité, les taux étaient respectivement de 26,0% et 23,9%, sans aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par le basiliximab et le groupe placebo (HR : 1,04, IC 90% : [0,64 ; 1,68]). Les taux de RAPB étaient de 9,4% dans le groupe basiliximab et 17,4% dans le groupe placebo (HR : 0,50, IC 90% : [0,25 ; 0,99]). Lorsque les lésions histologiques à la limite du rejet ont été incluses, les taux étaient respectivement de 20,8% et 19,6% (HR : 1,01, IC 90% : [0,59 ; 1,72]). Le profil global de sécurité observé était similaire dans les deux groupes. La fréquence et le type d'effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes de traitement et correspondaient à ceux attendus avec ce type de trithérapie et de pathologies sous-jacentes.

Immunogénicité

Parmi les 339 patients transplantés rénaux traités par le basiliximab chez lesquels une recherche d'anticorps anti-idiotypiques a été effectuée, seul quatre patients (1,2%) ont développé des anticorps anti-idiotypiques. Lors d'un essai clinique où 172 patients ont reçu le basiliximab, la fréquence des anticorps humains anti-murins (HAMA) chez des patients transplantés rénaux traités par le basiliximab était de 2/138 chez les patients non exposés au muromonab-CD3 et de 4/34 chez les patients ayant reçu du muromonab-CD3 de façon concomitante. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de muromonab-CD3 chez des patients préalablement traités par le basiliximab suggèrent que l'utilisation ultérieure du muromonab-CD3 ou d'autres anticorps antilymphocytaires murins reste possible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adulte

Des études de pharmacocinétique après administration unique et administrations répétées ont été menées chez des patients adultes transplantés rénaux. Les doses cumulatives étaient comprises entre 20 et 60 mg. Le pic de concentration sérique (C_{max}) après une perfusion intraveineuse de 20 mg administrée en 30 minutes est de $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Une augmentation de la C_{max} et de l'Aire Sous la Courbe (ASC) proportionnelle à la dose a été observée pour des doses uniques allant de 20 à 60 mg. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était de $8,6 \pm 4,1$ l. L'étendue et le niveau de distribution dans les différents compartiments n'ont pas été étudiés en détail. Les études *in vitro* sur des tissus humains montrent que le basiliximab ne se lie qu'aux lymphocytes activés et aux macrophages/monocytes. La demi-vie terminale était de $7,2 \pm 3,2$ jours. La clairance corporelle totale était de 41 ± 19 ml/h.

Aucune influence clinique significative du poids corporel ou du sexe sur le volume de distribution ou la clairance n'a été observée chez les patients adultes. L'âge, le sexe ou la race n'ont pas eu d'influence sur la demi-vie d'élimination.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du basiliximab a été évaluée chez 39 enfants transplantés du rein *de novo*. Chez les nourrissons et les enfants (1 à 11 ans, n=25), il a été observé un volume de distribution à l'état d'équilibre de $4,8 \pm 2,1$ l, une demi-vie de $9,5 \pm 4,5$ jours et une clairance de 17 ± 6 ml/h. Le volume de distribution et la clairance sont réduits d'environ 50% par rapport aux adultes transplantés rénaux. Dans ce groupe d'âge, aucune influence clinique significative de l'âge (1–11 ans), du poids corporel (9–37 kg) ou de la surface corporelle ($0,44$ – $1,20$ m²) n'a été observée sur les autres paramètres pharmacocinétiques. Chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans (n=14), il a été observé un volume de distribution à l'état d'équilibre de $7,8 \pm 5,1$ l, une demi-vie de $9,1 \pm 3,9$ jours et une clairance de 31 ± 19 ml/h. Ces paramètres sont comparables à ceux des patients transplantés rénaux adultes. La relation entre la concentration sérique et la saturation des récepteurs a été évaluée chez 13 patients et était identique à celle des patients adultes transplantés rénaux.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune toxicité n'a été observée lors de l'administration au singe Rhésus de doses intraveineuses de basiliximab atteignant soit 5 mg/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines suivies d'une période sans traitement de 8 semaines, soit 24 mg/kg par semaine pendant 39 semaines suivies d'une période sans traitement de 13 semaines. Lors de l'étude de 39 semaines, la dose la plus élevée a conduit à une exposition systémique (ASC) environ 1.000 fois supérieure à celle observée chez les patients recevant la dose thérapeutique recommandée en association avec le traitement immunosuppresseur concomitant.

Aucune toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée chez le singe Cynomolgus après des injections de basiliximab à des doses atteignant 5 mg/kg deux fois par semaine pendant la période d'organogenèse.

Aucun potentiel mutagène n'a été observé *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Phosphate monopotassique
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Saccharose
Mannitol (E421)
Glycine

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre : 3 ans

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et pendant 4 heures à température ambiante (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Simulect poudre

Flacon en verre incolore de type I, muni d'un bouchon gris (caoutchouc butylique recouvert de résine fluorée), avec une bague (aluminium) et muni d'un opercule flip-off bleu (polypropylène), contenant 20 mg de basiliximab sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Solvant

Ampoule en verre incolore de type I, contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables.

Simulect est également disponible en flacon contenant 10 mg de basiliximab.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Afin de préparer la solution pour perfusion ou injection, ajouter en condition aseptique les 5 ml d'eau pour préparations injectables contenus dans l'ampoule au flacon contenant la poudre de Simulect. Agiter doucement le flacon pour dissoudre la poudre, en évitant la formation de mousse. Il est recommandé d'utiliser la solution incolore, claire à opalescente immédiatement après reconstitution. Un examen visuel de l'absence de particules de la solution reconstituée est recommandé avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules étrangères. Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Au-delà de ce délai, la solution doit être éliminée.

La solution reconstituée est isotonique et peut être administrée en injection en bolus ou en perfusion diluée dans un volume de 50 ml ou plus de soluté physiologique ou de glucose à 50 mg/ml (5%) pour perfusion.

La compatibilité avec d'autres médicaments pour administration intraveineuse n'ayant pas été étudiée, Simulect ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et doit toujours être administré séparément.

La compatibilité avec plusieurs dispositifs de perfusion a été vérifiée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/084/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09/10/1998

Date du dernier renouvellement : 09/10/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simulect 10 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 10 mg de basiliximab*.

Un ml de la solution reconstituée contient 4 mg de basiliximab.

* anticorps monoclonal recombinant chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), produit à partir d'une lignée cellulaire murine de myélome selon la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion

Poudre blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Simulect est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique *de novo* chez l'adulte et chez l'enfant (1-17 ans, voir rubrique 4.2). Il doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes, chez les patients ayant moins de 80% d'alloréactivité vis à vis des antigènes HLA du panel ou en association à une trithérapie immunosuppressive d'entretien comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et de l'azathioprine ou du mycophénolate mofetil.

4.2 Posologie et mode d'administration

Simulect doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organe. Simulect doit être administré sous contrôle médical qualifié.

Simulect **ne doit pas** être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant.

Simulect doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes. Il peut être utilisé en association à une trithérapie immunosuppressive à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes et comprenant de l'azathioprine ou du mycophénolate mofetil.

Posologie

Enfant et adolescent (1–17 ans)

Chez les enfants pesant moins de 35 kg, la posologie totale recommandée est de 20 mg, administrée en deux doses de 10 mg chacune. Chez les enfants pesant 35 kg ou plus, la posologie recommandée est la posologie de l'adulte, c'est à dire une posologie totale de 40 mg, administrée en deux doses de 20 mg chacune.

La première dose doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose doit être administrée 4 jours après la transplantation. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à Simulect ou de complications post-opératoires telle que la perte du greffon (voir rubrique 4.4).

Adulte

La posologie standard totale est de 40 mg, administrée en deux doses de 20 mg chacune.

La première dose de 20 mg doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose de 20 mg doit être administrée 4 jours après la transplantation. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à Simulect ou de complications post-opératoires telle que la de perte du greffon (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de Simulect chez le sujet âgé, mais rien n'indique que les patients âgés nécessiteraient une posologie différente de celle des adultes plus jeunes.

Mode d'administration

La solution reconstituée de Simulect peut être administrée soit en injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion intraveineuse en 20–30 minutes.

Pour les informations concernant la reconstitution, se reporter à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant Simulect doivent être pris en charge dans des infrastructures pourvues d'un laboratoire disposant de l'équipement et du personnel adéquat et d'un support médical adapté, incluant les traitements des réactions d'hypersensibilité sévères.

Les traitements immunosuppresseurs comportant plusieurs médicaments en association augmentent la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections d'évolution fatale et les sepsis; le risque augmente avec l'intensité de l'immunosuppression globale.

Simulect **ne doit pas** être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères aiguës (survenant dans les 24 heures) ont été observés lors d'une première exposition à Simulect ou lors d'une réexposition au cours d'un traitement ultérieur. Ces cas comprenaient des réactions de type anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibilance respiratoire, hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire et syndrome de fuite capillaire. En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, le traitement par Simulect doit être interrompu de façon définitive et aucune autre dose ne doit être administrée. Il convient d'être prudent lorsque des patients ayant déjà reçu Simulect sont réexposés au cours d'un traitement ultérieur.

Un ensemble de données montre qu'un sous-groupe de patients présente un risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité. Il s'agit de patients chez lesquels, après administration initiale de Simulect, le traitement immunosuppresseur concomitant a été interrompu prématurément, en raison, par exemple, d'un abandon de la transplantation ou de la perte précoce du greffon. Des réactions d'hypersensibilité aiguës ont été observées chez certains de ces patients lors de la ré-administration de Simulect au cours d'une transplantation ultérieure.

Cancers et infections

Les patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur comprenant une association avec ou sans le basiliximab ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs (comme un lymphome) et des infections opportunistes (comme une infection à cytomégalovirus, CMV). Dans les essais cliniques, la fréquence des infections opportunistes a été similaire chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs qu'ils comprennent ou non Simulect. L'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études n'a pas montré de différence de fréquence des affections malignes et des syndromes lymphoprolifératifs entre les traitements immunosuppresseurs avec ou sans association au basiliximab (voir rubrique 4.8).

Vaccination

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de la vaccination avec des vaccins vivants ou inactivés, ou sur la transmission d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Simulect. Cependant, l'utilisation de vaccins vivants n'est pas recommandée chez les patients immunodéprimés. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit donc être évitée chez les patients traités par Simulect. Les vaccins inactivés peuvent être administrés à des patients immunodéprimés; cependant, la réponse au vaccin peut dépendre du degré d'immunosuppression et de ce fait, la vaccination peut être moins efficace au cours du traitement par Simulect.

Utilisation en transplantation cardiaque

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Simulect n'ont pas été démontrées dans la prévention du rejet aigu du greffon chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'organe solide autre que rénale. Dans plusieurs essais cliniques de petite taille conduits chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque, des événements indésirables cardiaques graves tels qu'un arrêt cardiaque (2,2%), un flutter auriculaire (1,9%) et des palpitations (1,4%) ont été rapportés plus fréquemment avec Simulect qu'avec les autres traitements immunosuppresseurs d'induction.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le basiliximab étant une immunoglobuline, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à prévoir.

En plus de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes, de l'azathioprine et du mycophénolate mofetil, d'autres médicaments concomitants administrés habituellement en transplantation d'organe ont été utilisés pendant les essais cliniques sans augmentation de la fréquence des effets indésirables. Ces médicaments concomitants comprennent les antiviraux systémiques, les médicaments antibactériens et antifongiques, les analgésiques, les antihypertenseurs tels que β -bloquants ou inhibiteurs calciques et les diurétiques.

L'apparition d'anticorps humains anti-murins (HAMA) a été rapportée dans un essai clinique où 172 patients étaient traités par le basiliximab, ceci sans valeur prédictive pour la tolérance clinique. La fréquence était de 2/138 chez les patients non exposés au muromonab-CD3 (OKT3) et de 4/34 chez les patients ayant reçu de façon concomitante du muromonab-CD3. L'utilisation du basiliximab n'exclut pas le recours ultérieur à des anticorps antilymphocytaires murins.

Dans les études de phase III initiales, durant les 3 premiers mois après la transplantation, 14% des patients du groupe basiliximab et 27% des patients du groupe placebo ont eu un épisode de rejet aigu traité avec des anticorps (OKT3 ou immunoglobulines anti-thymocytes/anti-lymphocytes T, ATG/ALG), sans augmentation des effets indésirables ni des infections dans le groupe basiliximab par rapport au groupe placebo.

Trois essais cliniques ont étudié le basiliximab en association à une trithérapie incluant l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil. La clairance totale du basiliximab a été réduite de 22% en moyenne quand l'azathioprine a été ajouté à un schéma thérapeutique comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. La clairance totale du basiliximab a été réduite de 51% en moyenne quand le mycophénolate mofetil a été rajouté à un schéma thérapeutique comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. L'utilisation du basiliximab avec une trithérapie incluant l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil n'a pas augmenté les effets indésirables ou les infections dans le groupe basiliximab comparé au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Simulect est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3). Le basiliximab possède des effets immunosuppresseurs potentiellement dangereux d'une part pour le déroulement de la grossesse et d'autre part pour le nouveau-né exposé au basiliximab via le lait maternel. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 16 semaines après son arrêt.

Il n'existe aucune donnée chez l'animal ou chez l'homme concernant l'excrétion du basiliximab dans le lait maternel. Cependant, le basiliximab étant une IgG₁, son excrétion dans le lait maternel est prévisible. L'allaitement doit donc être évité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Le basiliximab a été étudié dans 4 études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo chez des patients transplantés rénaux, comme traitement d'induction en association avec les traitements immunosuppresseurs suivants : ciclosporine sous forme de microémulsion et corticoïdes dans deux études (346 et 380 patients), ciclosporine sous forme de microémulsion, azathioprine et corticoïdes dans une étude (340 patients) et ciclosporine sous forme de microémulsion, mycophénolate mofetil et corticoïdes dans une autre étude (123 patients). Les données de tolérance chez les enfants ont été obtenues à partir d'une étude ouverte pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des patients transplantés rénaux (41 patients).

Fréquence des effets indésirables : Dans les quatre essais cliniques contrôlés contre placebo mentionnés ci-dessus, les effets indésirables observés chez 590 patients traités par la dose recommandée de basiliximab se sont révélés comparables à ceux des 595 patients traités par placebo. La fréquence globale des effets indésirables relatifs au traitement pour l'ensemble des patients dans les études individuelles n'était pas significativement différente entre les groupes traités par basiliximab (7,1% - 40%) et par placebo (7,6% - 39%).

Adulte

Les effets les plus fréquemment rapportés (> 20%) après bi-ou trithérapie dans les deux groupes de traitement (basiliximab *versus* placebo) étaient : constipation, infection urinaire, douleur, nausées, oedèmes périphériques, hypertension, anémie, céphalées, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, complication de lésion post-opératoire, prise de poids, élévation de la créatinine sanguine, hypophosphatémie, diarrhée et infections respiratoires hautes.

Enfant

Les effets les plus fréquemment rapportés (> 20%) après bithérapie dans les deux cohortes de patients (< 35 kg *versus* ≥ 35 kg de poids corporel) étaient infection urinaire, hypertrichose, rhinite, fièvre, hypertension, infections respiratoires hautes, infections virales, septicémie et constipation.

Fréquence des tumeurs malignes : La fréquence globale des tumeurs malignes chez l'ensemble des patients dans les études individuelles était identique entre le groupe traité par le basiliximab et le groupe traité par le comparateur. Au total, des lymphomes/syndromes lymphoprolifératifs sont apparus chez 0,1% (1/701) des patients du groupe traité par le basiliximab, comparé à 0,3% (2/595) des patients du groupe placebo en association avec une bi- ou trithérapie immunosuppressive. D'autres affections malignes ont été rapportées chez 1,0% (7/701) des patients du groupe basiliximab, comparé à 1,2% (7/595) du groupe placebo. Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études, la fréquence des syndromes lymphoprolifératifs et des cancers s'est révélée identique avec le basiliximab (7%, 21/295) et le placebo (7%, 21/291) (voir rubrique 4.4).

Fréquence des épisodes infectieux : La fréquence globale et le profil des infections virales, bactériennes et fongiques chez les patients traités par le basiliximab ou le placebo en association avec une bi- ou trithérapie immunosuppressive étaient comparables entre les groupes. La fréquence globale des infections était de 75,9% dans le groupe basiliximab et de 75,6% dans le groupe placebo et la fréquence des infections graves était respectivement de 26,1% et 24,8%. La fréquence des infections à CMV était identique dans les deux groupes (14,6% *versus* 17,3%) après bi-ou trithérapie (voir rubrique 4.4).

La fréquence et les causes de décès après bi- ou trithérapie étaient identiques dans les groupes basiliximab (2,9%) et placebo (2,6%), les infections représentant la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études, la fréquence et les causes de décès sont demeurées similaires dans les deux groupes de traitement (basiliximab 15%, placebo 11%), la principale cause de décès étant les troubles d'origine cardiaque tels qu'insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde (basiliximab 5%, placebo 4%).

Liste des effets indésirables issus de la notification spontanée depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés sur la base de notifications spontanées recueillies après la mise sur le marché et sont classés par système-organe. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernent une population dont la taille n'est pas connue précisément, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibillance respiratoire, bronchospasme, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, hypotension, tachycardie, insuffisance respiratoire, syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4).
Syndrome de libération de cytokines.

4.9 Surdosage

Le basiliximab a été administré chez l'homme dans le cadre d'études cliniques à une dose maximale de 60 mg en administration unique, et à une dose cumulée de 150 mg en administration répétée pendant 24 jours, sans aucun effet indésirable aigu.

Pour les informations concernant la toxicologie préclinique, voir rubrique 5.3.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs des interleukines, code ATC : L04AC02.

Mécanisme d'action

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG_{1k}) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité ($K_D=0,1$ nM) à l'antigène CD25 présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2R) et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab dépassent 0,2 µg/ml (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration). Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le basiliximab n'entraîne pas de myélosuppression.

Etudes cliniques

L'efficacité du basiliximab en prévention du rejet après transplantation rénale *de novo* a été démontrée par des études en double aveugle contrôlées contre placebo. Les résultats de deux études pivot multicentriques (722 patients au total) ayant comparé pendant 12 mois le basiliximab à un placebo montrent que le basiliximab, associé à la ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes, réduit de manière significative la fréquence des épisodes de rejet aigu aussi bien dans les 6 mois (31% v. 45%, $p<0,001$) que dans les 12 mois (33% v. 48%, $p<0,001$) suivant la transplantation. Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par le basiliximab et ceux traités par le placebo en ce qui concerne la survie du greffon à 6 et à 12 mois (à 12 mois 32 pertes de greffon sous basiliximab (9%) et 37 sous placebo (10%)). La fréquence des épisodes de rejet aigu était considérablement plus faible chez les patients recevant le basiliximab en association avec une trithérapie immunosuppressive.

Les résultats de deux études multicentriques en double aveugle (463 patients au total) comparant le basiliximab au placebo montrent que le basiliximab réduit de façon significative la fréquence des épisodes de rejet aigu dans les 6 mois suivant la transplantation quand il est utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et avec de l'azathioprine (21% *versus* 35%) ou du mycophénolate mofetil (15% *versus* 27%). Une perte du greffon à 6 mois s'est produite chez 6% des patients sous basiliximab et 10% des patients sous placebo. Le profil des effets indésirables est resté comparable dans les groupes de traitement.

Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études (586 patients au total), les taux combinés de survie des greffons et des patients n'étaient pas statistiquement différents dans les groupes basiliximab et placebo. Les études d'extension ont également montré que les patients ayant eu un épisode de rejet aigu au cours de la première année post-transplantation ont présenté un nombre plus important de pertes de greffon et de décès au cours de la période de suivi à 5 ans que les patients n'ayant pas eu de rejet. Le basiliximab n'a pas eu d'influence sur ces événements.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi du basiliximab ont été évaluées dans deux études pédiatriques.

Le basiliximab a été utilisé en association à de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes dans une étude non contrôlée chez 41 enfants transplantés rénaux *de novo*. Un rejet aigu a eu lieu chez 14,6% des patients 6 mois après la transplantation, et chez 24,3% à 12 mois. Le profil global des effets indésirables était cohérent avec l'expérience clinique générale en transplantation rénale pédiatrique et avec le profil des effets indésirables dans les études contrôlées de transplantation chez l'adulte.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, d'une durée de 12 mois, le basiliximab associé à de la ciclosporine sous forme de microémulsion, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes a été étudié chez des enfants recevant une allogreffe rénale. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de cette association dans la prévention du rejet aigu par rapport à un traitement associant la ciclosporine sous forme de microémulsion à du mycophénolate mofétil et des corticoïdes. Sur les 202 patients, 104 ont été randomisés dans le groupe basiliximab et 98 dans le groupe placebo. Le critère principal d'efficacité, le délai d'apparition du premier épisode de rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) ou l'échec du traitement défini par la perte du greffon, le décès ou la suspicion de rejet au cours des 6 premiers mois post-transplantation, a été atteint chez 16,7% des patients traités par le basiliximab et chez 21,7% des patients sous placebo. Lorsque les lésions histologiques à la limite du rejet ont été incluses dans le critère principal d'efficacité, les taux étaient respectivement de 26,0% et 23,9%, sans aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par le basiliximab et le groupe placebo (HR : 1,04, IC 90% : [0,64 ; 1,68]). Les taux de RAPB étaient de 9,4% dans le groupe basiliximab et 17,4% dans le groupe placebo (HR : 0,50, IC 90% : [0,25 ; 0,99]). Lorsque les lésions histologiques à la limite du rejet ont été incluses, les taux étaient respectivement de 20,8% et 19,6% (HR : 1,01, IC 90% : [0,59 ; 1,72]). Le profil global de sécurité observé était similaire dans les deux groupes. La fréquence et le type d'effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes de traitement et correspondaient à ceux attendus avec ce type de trithérapie et de pathologies sous-jacentes.

Immunogénicité

Parmi les 339 patients transplantés rénaux traités par le basiliximab chez lesquels une recherche d'anticorps anti-idiotypiques a été effectuée, seul quatre patients (1,2%) ont développé des anticorps anti-idiotypiques. Lors d'un essai clinique où 172 patients ont reçu le basiliximab, la fréquence des anticorps humains anti-murins (HAMA) chez des patients transplantés rénaux traités par le basiliximab était de 2/138 chez les patients non exposés au muromonab-CD3 et de 4/34 chez les patients ayant reçu du muromonab-CD3 de façon concomitante. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de muromonab-CD3 chez des patients préalablement traités par le basiliximab suggèrent que l'utilisation ultérieure du muromonab-CD3 ou d'autres anticorps antilymphocytaires murins reste possible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adulte

Des études de pharmacocinétique après administration unique et administrations répétées ont été menées chez des patients adultes transplantés rénaux. Les doses cumulatives étaient comprises entre 20 et 60 mg. Le pic de concentration sérique (C_{max}) après une perfusion intraveineuse de 20 mg administrée en 30 minutes est de $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Une augmentation de la C_{max} et de l'Aire Sous la Courbe (ASC) proportionnelle à la dose a été observée pour des doses uniques allant de 20 à 60 mg. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était de $8,6 \pm 4,1$ l. L'étendue et le niveau de distribution dans les différents compartiments n'ont pas été étudiés en détail. Les études *in vitro* sur des tissus humains montrent que le basiliximab ne se lie qu'aux lymphocytes activés et aux macrophages/monocytes. La demi-vie terminale était de $7,2 \pm 3,2$ jours. La clairance corporelle totale était de 41 ± 19 ml/h.

Aucune influence clinique significative du poids corporel ou du sexe sur le volume de distribution ou la clairance n'a été observée chez les patients adultes. L'âge, le sexe ou la race n'ont pas eu d'influence sur la demi-vie d'élimination.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du basiliximab a été évaluée chez 39 enfants transplantés du rein *de novo*. Chez les nourrissons et les enfants (1 à 11 ans, n=25), il a été observé un volume de distribution à l'état d'équilibre de $4,8 \pm 2,1$ l, une demi-vie de $9,5 \pm 4,5$ jours et une clairance de 17 ± 6 ml/h. Le volume de distribution et la clairance sont réduits d'environ 50% par rapport aux adultes transplantés rénaux. Dans ce groupe d'âge, aucune influence clinique significative de l'âge (1–11 ans), du poids corporel (9–37 kg) ou de la surface corporelle ($0,44$ – $1,20$ m²) n'a été observée sur les autres paramètres pharmacocinétiques. Chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans (n=14), il a été observé un volume de distribution à l'état d'équilibre de $7,8 \pm 5,1$ l, une demi-vie de $9,1 \pm 3,9$ jours et une clairance de 31 ± 19 ml/h. Ces paramètres sont comparables à ceux des patients transplantés rénaux adultes. La relation entre la concentration sérique et la saturation des récepteurs a été évaluée chez 13 patients et était identique à celle des patients adultes transplantés rénaux.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune toxicité n'a été observée lors de l'administration au singe Rhésus de doses intraveineuses de basiliximab atteignant soit 5 mg/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines suivies d'une période sans traitement de 8 semaines, soit 24 mg/kg par semaine pendant 39 semaines suivies d'une période sans traitement de 13 semaines. Lors de l'étude de 39 semaines, la dose la plus élevée a conduit à une exposition systémique (ASC) environ 1.000 fois supérieure à celle observée chez les patients recevant la dose thérapeutique recommandée en association avec le traitement immunosuppresseur concomitant.

Aucune toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée chez le singe *Cynomolgus* après des injections de basiliximab à des doses atteignant 5 mg/kg deux fois par semaine pendant la période d'organogenèse.

Aucun potentiel mutagène n'a été observé *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Phosphate monopotassique
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Saccharose
Mannitol (E421)
Glycine

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre : 3 ans

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et pendant 4 heures à température ambiante (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Simulect poudre

Flacon en verre incolore de type I, muni d'un bouchon gris (caoutchouc butylique recouvert de résine fluorée), avec une bague (aluminium) et muni d'un opercule flip-off bleu (polypropylène), contenant 10 mg de basiliximab sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Solvant

Ampoule en verre incolore de type I. contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables.

Simulect est également disponible en flacon contenant 20 mg de basiliximab.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Afin de préparer la solution pour perfusion ou injection, prélever aseptiquement 2,5 ml d'eau pour préparations injectables à partir de l'ampoule de 5 ml et ajouter en condition aseptique ces 2,5 ml d'eau pour préparations injectables au flacon contenant la poudre de Simulect. Agiter doucement le flacon pour dissoudre la poudre, en évitant la formation de mousse. Il est recommandé d'utiliser la solution incolore, claire à opalescente immédiatement après reconstitution. Un examen visuel de l'absence de particules de la solution reconstituée est recommandé avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules étrangères. Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Au-delà de ce délai, la solution doit être éliminée.

La solution reconstituée est isotonique et peut être administrée en injection en bolus ou en perfusion diluée dans un volume de 25 ml ou plus de soluté physiologique ou de glucose à 50 mg/ml (5%) pour perfusion.

La compatibilité avec d'autres médicaments pour administration intraveineuse n'ayant pas été étudiée, Simulect ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et doit toujours être administré séparément.

La compatibilité avec plusieurs dispositifs de perfusion a été vérifiée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/084/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09/10/1998
Date du dernier renouvellement : 09/10/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance d'origine biologique

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

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre des rapports annuels de mise à jour des informations sur la sécurité (PSURs).

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE UNITAIRE CONTENANT UN FLACON ET UNE AMPOULE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simulect 20 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion
basiliximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 20 mg de basiliximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monopotassique, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, saccharose, mannitol (E421) et glycine.

L'ampoule de solvant contient 5 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de 20 mg de poudre pour solution injectable/perfusion
Une ampoule de 5 ml de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Utiliser la solution immédiatement après reconstitution (chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/084/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Veillez ouvrir ici.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Simulect 20 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
basiliximab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE L'AMPOULE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Simulect
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

Se reporter à la notice.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE UNITAIRE CONTENANT UN FLACON ET UNE AMPOULE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simulect 10 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion
basiliximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 10 mg de basiliximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monopotassique, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, saccharose, mannitol (E421) et glycine.

L'ampoule de solvant contient 5 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de 20 mg de poudre pour solution injectable/perfusion
Une ampoule de 5 ml de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Utiliser la solution immédiatement après reconstitution (chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/98/084/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Veillez ouvrir ici.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Simulect 10 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
basiliximab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE L'AMPOULE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Simulect
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

Se reporter à la notice.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Simulect 20 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion Basiliximab

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Simulect et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Simulect vous soit administré
3. Comment Simulect vous est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Simulect
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SIMULECT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Simulect fait parti d'une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Il est administré à l'hôpital aux adultes, aux adolescents et aux enfants allant recevoir une greffe rénale. Les immunosuppresseurs diminuent la réponse de l'organisme à tout élément qu'il identifie comme « étranger », ce qui inclut les organes transplantés. Le système immunitaire de l'organisme considère qu'un organe transplanté est un corps étranger et essaiera de le rejeter. Simulect agit en stoppant la production des cellules immunitaires qui attaquent les organes transplantés.

Vous recevrez uniquement deux doses de Simulect. Vous les recevrez à l'hôpital, en période péri-transplantation. Simulect est administré pour empêcher votre organisme de rejeter le nouvel organe au cours des 4 à 6 semaines qui suivent l'intervention, période au cours de laquelle le rejet est le plus probable. Vous recevrez d'autres médicaments qui contribueront à protéger votre nouveau rein pendant cette période (tels que ciclosporine ou corticoïdes) après votre sortie de l'hôpital.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE SIMULECT VOUS SOIT ADMINISTRE

Suivez soigneusement les instructions de votre médecin. Si vous avez le moindre doute, demandez conseil à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Simulect ne doit jamais vous être administré

- si vous êtes allergique (hypersensible) au basiliximab ou à l'un des autres composants contenus dans Simulect énumérés dans la rubrique 6 « Que contient Simulect ». Informez votre médecin si vous pensez avoir présenté dans le passé une réaction allergique à l'un de ces composants.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Faites attention avec Simulect

- si vous avez déjà reçu une transplantation qui aurait échoué dans un délai court, ou
- si vous avez déjà été en salle d'opération pour une transplantation qui n'aurait finalement pas été réalisée.

Dans ce cas, il est possible que vous ayez reçu Simulect. Votre médecin vérifiera pour vous et discutera avec vous de la possibilité d'un traitement répété par Simulect.

Si vous devez être vacciné, demandez d'abord conseil à votre médecin.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Sujets âgés (âgés de 65 ans et plus)

Simulect peut être administré au sujet âgé, mais l'information disponible est limitée. Votre médecin peut discuter de cela avec vous avant l'administration de Simulect.

Enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans)

Simulect peut être administré chez l'enfant et l'adolescent. La dose chez l'enfant de moins de 35 kg sera plus faible que la dose habituellement administrée à l'adulte.

Grossesse et allaitement

Il est très important d'informer votre médecin avant votre transplantation si vous êtes enceinte ou si vous pensez pouvoir l'être. Simulect ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après avoir reçu la dernière dose de Simulect. Si vous débutez une grossesse pendant cette période malgré l'utilisation de mesures contraceptives, vous devez informer immédiatement votre médecin.

Vous devez également informer votre médecin si vous allaitez. Simulect pourrait affecter votre bébé. Vous ne devez pas allaiter après avoir reçu Simulect et cela jusqu'à 4 mois suivant l'administration de la seconde dose.

Demandez conseil à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rien n'indique que Simulect ait un effet sur votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

3. COMMENT SIMULECT VOUS EST-IL ADMINISTRE

Vous ne recevrez Simulect que si un nouveau rein vous est greffé. Simulect est administré en deux fois, à l'hôpital, soit par perfusion lente à l'aide d'une aiguille dans votre veine durant 20 à 30 minutes, soit par injection intraveineuse avec une seringue.

Si vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère au Simulect ou que vous avez déjà eu des complications post-chirurgicales telle que la perte du greffon, la seconde dose de Simulect ne doit pas vous être administrée.

La première dose est administrée juste avant la transplantation, et la seconde dose 4 jours après l'opération.

Dose habituelle chez l'adulte

La dose habituelle chez l'adulte est de 20 mg à chaque perfusion ou injection.

Dose habituelle chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 1 à 17 ans)

- Chez l'enfant et l'adolescent de 35 kg ou plus, la dose administrée lors de chaque perfusion ou injection est de 20 mg.
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 35 kg, la dose administrée lors de chaque perfusion ou injection est de 10 mg.

Si vous avez reçu trop de Simulect

Un surdosage de Simulect ne devrait entraîner aucun effet indésirable immédiat mais cela pourrait affaiblir votre système immunitaire pour une période plus longue. Votre médecin recherchera tout effet sur votre système immunitaire et le traitera si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Simulect peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez le plus tôt possible votre médecin ou votre infirmière si vous présentez un symptôme inattendu pendant l'administration de Simulect ou durant les huit semaines suivantes, même si vous pensez que cela n'a pas de relation avec le médicament.

Des réactions allergiques sévères soudaines ont été rapportées chez les patients traités par Simulect. Si vous remarquez des signes soudains d'allergie tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'une autre partie du corps, une accélération du rythme cardiaque, des vertiges, la tête qui tourne, un essoufflement, des éternuements, un sifflement ou une gêne respiratoire, une diminution importante du volume d'urine, de la fièvre ou un syndrome pseudo-grippal, informez votre médecin ou votre infirmière immédiatement.

Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient constipation, nausée, diarrhée, prise de poids, maux de tête, douleurs, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, tension artérielle élevée, anémie, modifications de paramètres sanguins (par exemple potassium, cholestérol, phosphate, créatinine), complications au niveau de la plaie chirurgicale et divers types d'infections.

Chez l'enfant, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient constipation, pousse excessive des poils, nez qui coule ou bouché, fièvre, tension artérielle élevée et divers types d'infections.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmière.

5. COMMENT CONSERVER SIMULECT

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Simulect

- La substance active est le basiliximab. Chaque flacon contient 20 mg de basiliximab.
- Les autres composants sont le phosphate monopotassique, le phosphate disodique anhydre, le chlorure de sodium, le saccharose, le mannitol (E421) et la glycine.

Qu'est-ce que Simulect et contenu de l'emballage extérieur

Simulect se présente sous forme d'une poudre blanche dans un flacon en verre incolore contenant 20 mg de basiliximab. Il est fourni dans une boîte incluant une ampoule en verre incolore contenant 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables. Celle-ci est utilisée pour dissoudre la poudre avant de vous être administrée.

Simulect est également disponible en flacon contenant 10 mg de basiliximab.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION ET L'ADMINISTRATION

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Simulect ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon ainsi qu'un traitement immunosuppresseur concomitant.

Afin de préparer la solution pour perfusion ou injection, ajouter en condition aseptique les 5 ml d'eau pour préparations injectables contenus dans l'ampoule au flacon contenant la poudre de Simulect. Agiter doucement le flacon pour dissoudre la poudre en évitant la formation de mousse. Il est recommandé d'utiliser la solution incolore, claire à opalescente immédiatement après reconstitution. Un examen visuel de l'absence de particules de la solution reconstituée est recommandé avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules étrangères. Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée. pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante. Au-delà de ce délai, la solution reconstituée doit être éliminée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Simulect, une fois reconstitué, est administré en perfusion intraveineuse en 20 à 30 minutes ou en injection en bolus. La solution reconstituée est isotonique. Pour la perfusion, la solution reconstituée doit être diluée dans un volume de 50 ml ou plus de soluté physiologique ou de glucose à 50 mg/ml (5%). La première dose doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation et la seconde dose 4 jours après la transplantation. **La seconde dose ne devra pas être administrée si des réactions d'hypersensibilité sévères à Simulect ou une perte du greffon surviennent.**

La compatibilité avec d'autres substances injectables n'ayant pas été étudiée, Simulect ne devra pas être mélangé à d'autres médicaments ou substances et devra toujours être administré séparément.

La compatibilité a été vérifiée avec les dispositifs de perfusion suivants :

Poche de perfusion

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Dispositifs de perfusion

- 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

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la législation en vigueur.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Simulect 10 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion Basiliximab

Veillez lire attentivement de cette notice avant que ce médicament vous soit administré.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Simulect et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Simulect vous soit administré
3. Comment Simulect vous est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Simulect
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SIMULECT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Simulect fait parti d'une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Il est administré à l'hôpital aux adultes, aux adolescents et aux enfants allant recevoir une greffe rénale. Les immunosuppresseurs diminuent la réponse de l'organisme à tout élément qu'il identifie comme « étranger », ce qui inclut les organes transplantés. Le système immunitaire de l'organisme considère qu'un organe transplanté est un corps étranger et essaiera de le rejeter. Simulect agit en stoppant la production des cellules immunitaires qui attaquent les organes transplantés.

Vous recevrez uniquement deux doses de Simulect. Vous les recevrez à l'hôpital, en période péri-transplantation. Simulect est administré pour empêcher votre organisme de rejeter le nouvel organe au cours des 4 à 6 semaines qui suivent l'intervention, période au cours de laquelle le rejet est le plus probable. Vous recevrez d'autres médicaments qui contribueront à protéger votre nouveau rein pendant cette période (tels que cyclosporine ou corticoïdes) après votre sortie de l'hôpital.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE SIMULECT VOUS SOIT ADMINISTRE

Suivez soigneusement les instructions de votre médecin. Si vous avez le moindre doute, demandez conseil à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Simulect ne doit jamais vous être administré

- si vous êtes allergique (hypersensible) au basiliximab ou à l'un des autres composants contenus dans Simulect énumérés dans la rubrique 6 « Que contient Simulect ». Informez votre médecin si vous pensez avoir présenté dans le passé une réaction allergique à l'un de ces composants.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Faites attention avec Simulect

- si vous avez déjà reçu une transplantation qui aurait échoué dans un délai court, ou
- si vous avez déjà été en salle d'opération pour une transplantation qui n'aurait finalement pas été réalisée.

Dans ce cas, il est possible que vous ayez reçu Simulect. Votre médecin vérifiera pour vous et discutera avec vous de la possibilité d'un traitement répété par Simulect.

Si vous devez être vacciné, demandez d'abord conseil à votre médecin.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Sujets âgés (âgés de 65 ans et plus)

Simulect peut être administré au sujet âgé, mais l'information disponible est limitée. Votre médecin peut discuter de cela avec vous avant l'administration de Simulect.

Enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans)

Simulect peut être administré chez l'enfant et l'adolescent. La dose chez l'enfant de moins de 35 kg sera plus faible que la dose habituellement administrée à l'adulte.

Grossesse et allaitement

Il est très important d'informer votre médecin avant votre transplantation si vous êtes enceinte ou si vous pensez pouvoir l'être. Simulect ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après avoir reçu la dernière dose de Simulect. Si vous débutez une grossesse pendant cette période malgré l'utilisation de mesures contraceptives, vous devez informer immédiatement votre médecin.

Vous devez également informer votre médecin si vous allaitez. Simulect pourrait affecter votre bébé. Vous ne devez pas allaiter après avoir reçu Simulect et cela jusqu'à 4 mois suivant l'administration de la seconde dose.

Demandez conseil à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rien n'indique que Simulect ait un effet sur votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

3. COMMENT SIMULECT VOUS EST-IL ADMINISTRE

Vous ne recevrez Simulect que si un nouveau rein vous est greffé. Simulect est administré en deux fois, à l'hôpital, soit par perfusion lente à l'aide d'une aiguille dans votre veine durant 20 à 30 minutes, soit par injection intraveineuse avec une seringue.

Si vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère au Simulect ou que vous avez déjà eu des complications post-chirurgicales telle que la perte du greffon, la seconde dose de Simulect ne doit pas vous être administrée.

La première dose est administrée juste avant la transplantation, et la seconde dose 4 jours après l'opération.

Dose habituelle chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 1 à 17 ans)

- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 35 kg, la dose de Simulect administrée lors de chaque perfusion ou injection est de 10 mg.
- Chez l'enfant et l'adolescent de 35 kg ou plus, la dose de Simulect administrée lors de chaque perfusion ou injection est de 20 mg.

Dose habituelle chez l'adulte

La dose habituelle chez l'adulte est de 20 mg à chaque perfusion ou injection.

Si vous avez reçu trop de Simulect

Un surdosage de Simulect ne devrait entraîner aucun effet indésirable immédiat, mais cela pourrait affaiblir votre système immunitaire pour une période plus longue. Votre médecin recherchera tout effet sur votre système immunitaire et le traitera si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Simulect peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez le plus tôt possible votre médecin ou votre infirmière si vous présentez un symptôme inattendu pendant l'administration de Simulect ou durant les huit semaines suivantes, même si vous pensez que cela n'a pas de relation avec le médicament.

Des réactions allergiques sévères soudaines ont été rapportées chez les patients traités par Simulect. Si vous remarquez des signes soudains d'allergie tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'une autre partie du corps, une accélération du rythme cardiaque, des vertiges, la tête qui tourne, un essoufflement, des éternuements, un sifflement ou une gêne respiratoire, une diminution importante du volume d'urine, de la fièvre ou un syndrome pseudo grippal, informez votre médecin ou votre infirmière immédiatement.

Chez l'enfant, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient constipation, pousse excessive des poils, nez qui coule ou bouché, fièvre, tension artérielle élevée et divers types d'infections.

Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient constipation, nausée, diarrhée, prise de poids, maux de tête, douleurs, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, tension artérielle élevée, anémie, modifications de paramètres sanguins (par exemple potassium, cholestérol, phosphate, créatinine), complications au niveau de la plaie chirurgicale et divers types d'infections.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmière.

5. COMMENT CONSERVER SIMULECT

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Simulect

- La substance active est le basiliximab. Chaque flacon contient 10 mg de basiliximab.
- Les autres composants sont le phosphate monopotassique, le phosphate disodique anhydre, le chlorure de sodium, le saccharose, le mannitol (E421) et la glycine.

Qu'est-ce que Simulect et contenu de l'emballage extérieur

Simulect se présente sous forme d'une poudre blanche dans un flacon en verre incolore contenant 10 mg de basiliximab. Il est fourni dans une boîte incluant une ampoule en verre incolore contenant 5 ml d'eau stérile ; 2,5 ml de l'eau stérile sont utilisés pour dissoudre la poudre avant de vous être administrée.

Simulect est également disponible en flacon contenant 20 mg de basiliximab.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION ET L'ADMINISTRATION

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Simulect 10 mg ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon ainsi qu'un traitement immunosuppresseur concomitant.

Afin de préparer la solution pour perfusion ou injection, prélever aseptiquement 2,5 ml d'eau pour préparations injectables à partir de l'ampoule de 5 ml et ajouter en condition aseptique ces 2,5 ml d'eau pour préparations injectables au flacon contenant la poudre de Simulect. Agiter doucement le flacon pour dissoudre la poudre en évitant la formation de mousse. Il est recommandé d'utiliser la solution incolore, claire à opalescente immédiatement après reconstitution. Un examen visuel de l'absence de particules de la solution reconstituée est recommandé avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules étrangères. Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante. Au-delà de ce délai, la solution reconstituée doit être éliminée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Simulect, une fois reconstitué, est administré en perfusion intraveineuse en 20 à 30 minutes ou en injection en bolus. La solution reconstituée est isotonique. Pour la perfusion, la solution reconstituée doit être diluée dans un volume de 25 ml ou plus de soluté physiologique ou de glucose à 50 mg/ml (5%). La première dose doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation et la seconde dose 4 jours après la transplantation. **La seconde dose ne devra pas être administrée si des réactions d'hypersensibilité sévères à Simulect ou une perte du greffon surviennent.**

La compatibilité avec d'autres substances injectables n'ayant pas été étudiée, Simulect ne devra pas être mélangé à d'autres médicaments ou substances et devra toujours être administré séparément.

La compatibilité a été vérifiée avec les dispositifs de perfusion suivants :

Poche de perfusion

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Dispositifs de perfusion

- 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

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la législation en vigueur.