

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simulect 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 10 mg basiliximab*.

Eén ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 4 mg basiliximab.

* recombinant murien/humaan chimerisch monoklonaal antilichaam, gericht tegen de alfa-keten van de interleukine 2-receptor (CD25-antigeen) en geproduceerd in een muizenmyeloma cellijn door middel van recombinante DNA-technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Simulect is geïndiceerd voor de preventie van acute orgaanresectie bij *de novo* allogene niertransplantatie bij volwassenen en pediatrie patiënten (1-17 jaar) (zie rubriek 4.2). Het moet samen met een immunosuppressieve therapie op basis van ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden worden gebruikt bij patiënten met panel reactieve antilichamen lager dan 80%, of bij een drievoudige immunosuppressieve onderhoudsbehandeling die ciclosporine voor micro-emulsie, corticosteroiden en hetzij azathioprine of mycofenolaat-mofetil bevat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Simulect dient enkel te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met het gebruik van immunosuppressieve therapie bij orgaantransplantatie. Simulect dient te worden toegediend onder gekwalificeerd medisch toezicht.

Simulect **mag niet** worden toegediend tenzij het absoluut zeker is dat de patiënt het te transplanteren orgaan en de bijbehorende immunosuppressie gaat krijgen.

Simulect moet samen met een op ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden gebaseerde immunosuppressie worden gebruikt. Het kan gebruikt worden in een drievoudige immunosuppressieve behandeling gebaseerd op ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden en azathioprine of mycofenolaat-mofetil.

Dosering

Kinderen en adolescenten (1-17 jaar)

Voor pediatrie patiënten die minder wegen dan 35 kg is de aanbevolen totale dosering 20 mg, toegediend in 2 doses van 10 mg elk. Voor kinderen die 35 kg of meer wegen is de aanbevolen dosering de dosering voor volwassenen, namelijk een totale dosering van 40 mg, toegediend in 2 doses van 20 mg elk.

De eerste dosis moet worden gegeven binnen 2 uur vóór de transplantatie. De tweede dosis moet worden gegeven 4 dagen na de transplantatie. De tweede dosis mag niet worden toegediend in het geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie op Simulect of postoperatieve complicaties zoals het verlies van het getransplanteerde orgaan (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

De totale standaard dosering is 40 mg, toegediend in 2 doses van 20 mg elk.

De eerste dosis van 20 mg moet worden gegeven binnen 2 uur vóór de transplantatie. De tweede dosis van 20 mg moet worden gegeven 4 dagen na de transplantatie. De tweede dosis mag niet worden toegediend in het geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie op Simulect of postoperatieve complicaties zoals het verlies van het getransplanteerde orgaan (zie rubriek 4.4).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Simulect bij bejaarden, maar er zijn geen aanwijzingen dat bejaarde patiënten een dosis nodig hebben die verschilt van die van de jongere volwassenen.

Wijze van toediening

Simulect kan na bereiding toegediend worden als een intraveneuze bolus injectie of als een intraveneuze infusie gedurende 20–30 minuten.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Patiënten die Simulect krijgen, moeten worden behandeld in een omgeving die daartoe adequaat is uitgerust en bemand wat betreft laboratorium- en ondersteunende medische diensten, inclusief medicatie voor de behandeling van ernstige overgevoeligheidsreacties.

Immunosuppressieve therapieschema's waarbij combinaties van geneesmiddelen betrokken zijn, vergroten de vatbaarheid voor infectie, waaronder opportunistische infecties, dodelijke infecties en sepsis; het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting.

Simulect **mag niet** worden toegediend tenzij het absoluut zeker is dat de patiënt het te transplanteren orgaan en de bijbehorende immunosuppressie gaat krijgen.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige acute (binnen 24 uur) overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen, zowel bij initiële blootstelling aan Simulect als bij hernieuwde blootstelling aan een volgende therapiekuur. Deze omvatten anafylactoïd-achtige reacties zoals huiduitslag, urticaria, pruritus, niezen, piepen, hypotensie, tachycardie, dyspnoea, bronchospasmen, pulmonaal oedeem, hartfalen, respiratoir falen en capillaireleksyndroom. Indien een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling met Simulect voor altijd worden gestopt en mag geen volgende dosis worden toegediend. Als

patiënten aan wie al eerder Simulect gegeven is, opnieuw worden blootgesteld aan een volgende therapiekuur met dit geneesmiddel, moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Er is een geaccumuleerd bewijs dat er een patiëntensubgroep is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties. Dit zijn patiënten bij wie, volgend op de initiële toediening van Simulect, de tegelijk toegediende immunosuppressie vroegtijdig werd onderbroken als gevolg van bijvoorbeeld het afzien van de transplantatie of het vroegtijdig verliezen van het transplantaat. Er zijn acute overgevoeligheidsreacties waargenomen bij het opnieuw toedienen van Simulect voor een volgende transplantatie bij sommige van deze patiënten.

Neoplasma's en infecties

Transplantatiepatiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan met combinaties met of zonder basiliximab, hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van lymfoproliferatieve stoornissen (LPDs) (zoals lymfomen) en opportunistische infecties (zoals cytomegalovirus [CMV], BK-virus). In klinische onderzoeken was de incidentie van opportunistische infecties vergelijkbaar bij patiënten behandeld met immunosuppressieve regimes zowel met als zonder Simulect. In een samengevoegde analyse van twee vijfjars extensieonderzoeken zijn geen verschillen gevonden in de incidentie van maligniteiten en LDPs tussen immunosuppressieve behandeling in combinatie met basiliximab en immunosuppressieve behandeling zonder basiliximab (zie rubriek 4.8).

Vaccinatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van levende en inactieve vaccinatie noch over de transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten behandeld met Simulect. Toch worden levende vaccins niet aanbevolen bij patiënten van wie het immuunsysteem is onderdrukt. Het gebruik van levende verzwakte vaccins dient daarom vermeden te worden bij patiënten die met Simulect behandeld worden. Geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend aan patiënten van wie het immuunsysteem is onderdrukt, maar de respons op het vaccin kan afhankelijk zijn van de mate van immunosuppressie, waardoor de vaccinatie tijdens de behandeling met Simulect minder effectief kan zijn.

Gebruik bij harttransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van Simulect voor de preventie van acute rejectie bij patiënten die een ander allogeen solide orgaantransplantaat ontvangen dan de nier, zijn niet aangetoond. In verschillende kleine klinische studies bij patiënten die een harttransplantaat ontvingen, werden met Simulect vaker ernstige cardiale bijwerkingen zoals hartstilstand (2,2%), atriale flutter (1,9%) en hartkloppingen (1,4%) gemeld dan met andere inductiemiddelen.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat basiliximab een immunoglobuline is, worden geen metabole geneesmiddeleninteracties verwacht.

Naast ciclosporine voor micro-emulsie, corticosteroïden, azathioprine en mycofenolaat-mofetil zijn gelijktijdig andere geneesmiddelen, die routinematig worden toegediend bij orgaantransplantaties, in klinische onderzoeken toegediend zonder een toename van bijwerkingen. Deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen bevatten systemisch antivirale, antibacteriële en antimycotische geneesmiddelen, analgetica, antihypertensieve geneesmiddelen zoals bètablokkers of calciumantagonisten en diuretica.

Humane anti-muriene antilichaam (HAMA) reacties werden gerapporteerd in een klinisch onderzoek met 172 patiënten die werden behandeld met basiliximab, zonder een voorspellende waarde van klinische verdraagbaarheid. De incidentie was 2/138 bij patiënten die niet werden blootgesteld aan muromonab-CD3 (OKT3) en 4/34 bij patiënten die tegelijkertijd muromonab-CD3 kregen. Het gebruik van basiliximab sluit een latere behandeling met muriene antilymfocyt antilichaam bereidingen niet uit.

In de oorspronkelijke fase III-onderzoeken, tijdens de eerste 3 maanden na transplantatie, maakten 14% van de patiënten behandeld met basiliximab en 27% van de patiënten van de placebogroep een acute resectie-episode door die behandeld werd met antilichaam therapie (OKT3 of antithymocytoglobuline/antilymfocytoglobuline [ATG/ALG]), zonder toename in bijwerkingen of infecties in de basiliximab-groep vergeleken met placebo.

In drie klinische onderzoeken werd basiliximab in combinatie met een drievoudig therapieschema, waaronder azathioprine of mycofenolaat-mofetil, onderzocht. De totale lichaamsklaring van basiliximab verminderde met gemiddeld 22% wanneer azathioprine werd toegevoegd aan een schema bestaande uit ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden. De totale lichaamsklaring van basiliximab verminderde met gemiddeld 51% wanneer mycofenolaat-mofetil werd toegevoegd aan een schema bestaande uit ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden. Het gebruik van basiliximab in een drievoudig therapieschema inclusief azathioprine of mycofenolaat-mofetil gaf geen toename in bijwerkingen of infecties in de basiliximab-groep vergeleken met placebo (zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Simulect is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.3). Basiliximab heeft potentieel riskante immunosuppressieve effecten gedurende de zwangerschapsperiode en tijdens de blootstelling van de zuigeling aan basiliximab in de moedermelk. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens en tot 16 weken na de behandeling.

Er zijn geen dierexperimentele of humane gegevens beschikbaar betreffende de uitscheiding van basiliximab in moedermelk. Echter, gebaseerd op de IgG₁ aard van basiliximab kan uitscheiding in moedermelk worden verwacht. Het geven van borstvoeding moet daarom worden vermeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Simulect heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Basiliximab is getest in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten die een niertransplantaat ontvingen, als een inductiemiddel in combinatie met de volgende immunosuppressieve therapieën: ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden in twee onderzoeken (346 en 380 patiënten), ciclosporine voor micro-emulsie, azathioprine en corticosteroiden in één onderzoek (340 patiënten), en ciclosporine voor micro-emulsie, mycofenolaat-mofetil en corticosteroiden in een ander onderzoek (123 patiënten). Veiligheidsdata bij pediatrische patiënten zijn verkregen uit een open-label farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek bij patiënten die een niertransplantaat ontvingen (41 patiënten).

Incidentie van bijwerkingen: In de vier hierboven beschreven placebo-gecontroleerde onderzoeken was het bijwerkingenprofiel van de 590 patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosering basiliximab vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij de 595 patiënten die behandeld werden met placebo. De algemene incidentie van behandelinggerelateerde bijwerkingen bij alle patiënten in de individuele onderzoeken was niet significant verschillend tussen de basiliximab (7,1% - 40%) en de placebo (7,6% - 39%) behandelingsgroepen.

Volwassen patiënten

De meest gerapporteerde (> 20%) bijwerkingen bij het volgen van een tweevoudige of drievoudige therapie in beide behandelingsgroepen (basiliximab vs. placebo) waren constipatie, urineweginfectie, pijn, misselijkheid, perifeer oedeem, hypertensie, anemie, hoofdpijn, hyperkaliëmie, hypercholesterolemie, wondcomplicaties na de operatie, gewichtstoename, toename van bloedcreatinine, hypofosfatemie, diarree en infectie van de bovenste luchtwegen.

Pediatrische patiënten

De meest gerapporteerde (> 20%) bijwerkingen bij het volgen van een tweevoudige therapie in beide (< 35 kg vs. ≥ 35 kg gewicht) groepen waren urineweginfectie, hypertrichose, rhinitis, pyrexie, hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, virale infectie, sepsis en constipatie.

Incidentie van maligne neoplasmata: De algemene incidentie van maligniteiten bij al de patiënten in de individuele onderzoeken was vergelijkbaar tussen de basiliximab-groep en de groep met een vergelijkende behandeling. Over het algemeen genomen kwam lymfoom/lymfoproliferatieve ziekte voor bij 0,1% (1/701) van de patiënten in de basiliximab-groep vergeleken met 0,3% (2/595) van de patiënten die placebo kregen zowel in combinatie met tweevoudige als drievoudige immunosuppressieve therapie. Andere maligniteiten werden gerapporteerd bij 1,0% (7/701) van de patiënten in de basiliximab-groep vergeleken met 1,2% (7/595) van de placebo-patiënten. In een samengevoegde analyse van twee vijfjaars extensieonderzoeken is vastgesteld dat de incidentie van LPDs en kanker gelijk was voor basiliximab 7% (21/295) en placebo 7% (21/291) (zie rubriek 4.4).

Incidentie van infectieuze episodes: De algemene incidentie en het profiel van virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die behandeld werden met basiliximab of placebo in combinatie met tweevoudige of drievoudige immunosuppressieve therapie was vergelijkbaar tussen de groepen. De algemene incidentie van infecties was 75,9% in de basiliximab-groep en 75,6% in de placebogroep en de incidentie van ernstige infecties was respectievelijk 26,1% en 24,8%. De incidentie van CMV-infecties was vergelijkbaar in beide groepen (14,6% vs. 17,3%), zowel wanneer een tweevoudig als wel een drievoudig therapieschema werd gevolgd (zie rubriek 4.4).

De incidentie en oorzaak van overlijden na tweevoudige of drievoudige therapie waren vergelijkbaar in de basiliximab (2,9%) en placebogroepen (2,6%), met infecties als meest voorkomende doodsoorzaak in beide behandelingsgroepen (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). In een samengevoegde analyse van twee vijfjaars extensieonderzoeken, bleven de incidentie en de oorzaak van overlijden vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (basiliximab 15%, placebo 11%), met hartgerelateerde aandoeningen, zoals hartfalen en myocardinfarct, als hoofdoorzaak van overlijden (basiliximab 5%, placebo 4%).

Lijst met bijwerkingen afkomstig van spontane, postmarketingmeldingen

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd op basis van spontane, postmarketingmeldingen en zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse. Omdat deze reacties vrijwillig zijn gemeld uit een populatie met onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheds/anafylactische reacties zoals huiduitslag, urticaria, pruritus, niezen, piepen, bronchospasme, dyspneu, pulmonaal oedeem, hartfalen, hypotensie, tachycardie, respiratoir falen, capillairleksyndroom (zie rubriek 4.4). Cytokine release syndroom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werd basiliximab aan personen toegediend in een eenmalige dosis tot 60 mg en in meerdere doses tot 150 mg, dit gedurende 24 dagen zonder dat acute bijwerkingen optraden.

Voor informatie met betrekking tot preklinische toxicologie, zie rubriek 5.3.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: interleukine-inhibitoren, ATC-code: L04AC02.

Werkingsmechanisme

Basiliximab is een murien/humaan chimerisch monoclonaal antilichaam (IgG_{1k}), gericht tegen de alfa-keten van de interleukine 2-receptor (CD25-antigeen), die op het oppervlak van T-lymfocyten tot expressie komt bij contact met een antigeen. Basiliximab bindt zich specifiek met hoge affiniteit (K_D -waarde 0,1 nM) aan het CD25-antigeen op de geactiveerde T-lymfocyten, die de met hoge affiniteit voor interleukine 2-receptoren (IL-2R) tot expressie brengen, en voorkomt zo de binding van interleukine 2, een essentieel signaal voor T-cel proliferatie in de cellulaire immuunresponse die betrokken is bij de afstoting van de allograft. De interleukine 2-receptor blijft volledig geblokkeerd zolang de serumspiegel van basiliximab meer dan 0,2 µg/ml bedraagt (gewoonlijk tot 4–6 weken na toediening). Wanneer de serumspiegel onder 0,2 µg/ml komt, keert de expressie van het CD25-antigeen binnen 1–2 weken terug tot waarden van voor de behandeling. Basiliximab veroorzaakt geen beenmergsuppressie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De doeltreffendheid van basiliximab in de preventie van orgaanresectie bij *de novo* niertransplantatie werd aangetoond in dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken. De resultaten van twee zeer belangrijke multicentrische onderzoeken van 12 maanden (722 patiënten in totaal), waarin basiliximab werd vergeleken met placebo, tonen aan dat basiliximab in combinatie met ciclosporine voor micro-emulsie en corticosteroiden de incidentie van acute resectie-episodes significant vermindert zowel na 6 (31% vs. 45%, $p < 0,001$) als na 12 (33% vs. 48%, $p < 0,001$) maanden na transplantatie. Er was geen significant verschil tussen met basiliximab en placebo behandelde patiënten voor wat betreft de overleving van het getransplanteerde orgaan na 6 en 12 maanden (op 12 maanden, 32 transplantata verliezen bij basiliximab (9%) en 37 transplantata verliezen bij placebo (10%)). De incidentie van een acute resectie-episode was substantieel lager in patiënten die basiliximab en een drievoudig immunosuppressief schema kregen.

Resultaten van twee multicentrische dubbelblinde onderzoeken waarin basiliximab werd vergeleken met placebo (463 patiënten in totaal) laten zien dat basiliximab de incidentie van acute resectie-episodes binnen 6 maanden na transplantatie significant vermindert wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met ciclosporine voor micro-emulsie, corticosteroiden en hetzij azathioprine (21% vs. 35%), hetzij mycofenolaat-mofetil (15% vs. 27%). Verlies van het transplantaat na 6 maanden trad op in 6% van de met basiliximab behandelde patiënten en 10% van de met placebo behandelde patiënten. Het bijwerkingenprofiel bleef vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

In een samengevoegde analyse van twee vijfjaars open-label extensieonderzoeken (586 patiënten in totaal), waren de gecombineerde overlevingscijfers van transplantaten en patiënten niet statistisch verschillend voor de basiliximab- en de placebogroep. De extensieonderzoeken tonen ook aan dat bij patiënten die een acute resectie-episode doormaakten gedurende het eerste jaar na transplantatie, er

meer gevallen van verlies van het transplantaat en overlijden voorkwamen tijdens de vijf jaar follow-up periode dan bij patiënten die geen resectie doormaakten. Deze gevallen werden niet beïnvloed door basiliximab.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van basiliximab zijn beoordeeld in twee pediatrische onderzoeken.

In een ongecontroleerd onderzoek bij 41 pediatrische patiënten die een *de novo* niertransplantaat ontvingen, werd basiliximab tegelijkertijd met ciclosporine voor micro-emulsie en steroïden gebruikt. Acute resectie trad op bij 14,6% van de patiënten 6 maanden na transplantatie en bij 24,3% na 12 maanden. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel consistent met de totale klinische ervaring verkregen in de pediatrische niertransplantatiepopulatie en met het profiel verkregen in de gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen.

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicenter onderzoek van 12 maanden bestudeerde basiliximab in combinatie met ciclosporine voor micro-emulsie, mycofenolaat mofetil en steroïden bij pediatrische patiënten die een allogene transplantaat van de nier ontvingen. Het primaire doel van de studie was superioriteit aan te tonen van deze combinatie tegenover behandeling met ciclosporine voor micro-emulsie, mycofenolaat mofetil en steroïden voor de preventie van acute resecties. Van de 202 patiënten werden er 104 gerandomiseerd naar basiliximab en 98 naar placebo. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot de eerste episode van met biopsie bewezen acute resectie (BPAR) of behandelingsfalen gedefinieerd als verlies van het getransplanteerde orgaan, overlijden of vermoedelijke afstoting binnen de eerste 6 maanden na transplantatie. Dit kwam voor bij 16,7% van de patiënten behandeld met basiliximab en bij 21,7% van de patiënten behandeld met placebo. Wanneer grensgevallen van resectie werden geïnccludeerd in het primaire werkzaamheidseindpunt, was dit respectievelijk 26,0% en 23,9%, zonder een statistisch significant verschil tussen de basiliximab- en placebobehandelde groepen (HR: 1,04, 90% BI: [0,64; 1,68]). De percentages BPAR waren 9,4% in de basiliximabgroep en 17,4% in de placebogroep (HR: 0,50, 90% BI: [0,25; 0,99]). Wanneer grensgevallen van resectie werden geïnccludeerd, waren deze respectievelijk 20,8% en 19,6% (HR: 1,01, 90% BI: [0,59; 1,72]). De algehele veiligheidsprofielen waren gelijk voor beide groepen. De incidentie van bijwerkingen en het patroon van bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen en was naar verwachting gezien de behandelingsregimes en de onderliggende ziekten.

Immunogeniciteit

Van de 339 niertransplantatiepatiënten, die werden behandeld met basiliximab en getest op anti-idiotypen antilichamen, ontwikkelden 4 patiënten (1,2%) een anti-idiotypen antilichaamrespons. In een klinisch onderzoek met 172 patiënten die basiliximab kregen, was de incidentie van humane anti-muriene antilichaam (HAMA) reacties in niertransplantatiepatiënten die werden behandeld met basiliximab 2/138 bij patiënten die niet werden blootgesteld aan muromonab-CD3 en 4/34 bij patiënten die tegelijkertijd muromonab-CD3 kregen. De beschikbare klinische gegevens betreffende het gebruik van muromonab-CD3 bij patiënten die eerder behandeld geweest zijn met basiliximab, suggereren dat later gebruik van muromonab-CD3 of andere muriene antilymfocyt antilichaam bereidingen niet uitgesloten is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

Farmacokinetische onderzoeken met eenmalige en herhaalde doses werden uitgevoerd bij volwassen patiënten, bij wie een niertransplantatie werd uitgevoerd. De cumulatieve doses bedroegen 20 tot 60 mg. De piekserumconcentratie na een intraveneus infuus van 20 mg gedurende 30 minuten bedraagt $7,1 \pm 5,1$ mg/l. De C_{max} en de AUC stijgen proportioneel van 20 mg tot 60 mg, de range waarbinnen de eenmalige doses werden getest. Het steady-state verdelingsvolume bedroeg $8,6 \pm 4,1$ l. De omvang en mate van verdeling over de verschillende lichaamscompartimenten werden niet volledig onderzocht. *In vitro* onderzoeken op humane weefsels tonen aan dat basiliximab zich enkel bindt aan geactiveerde lymfocyten en macrofagen/monocyten. De terminale halfwaardetijd was

7,2 ± 3,2 dagen. De totale lichaamsklaring bedroeg 41 ± 19 ml/uur.

Bij volwassen patiënten is er geen klinisch relevante invloed van het lichaamsgewicht of geslacht op het verdelingsvolume of de klaring waargenomen. De eliminatie halfwaardetijd werd niet beïnvloed door de leeftijd, het geslacht of de herkomst.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van basiliximab werd bepaald in 39 pediatrische *de novo* niertransplantatiepatiënten. Bij zuigelingen en kinderen (leeftijd 1–11 jaar, n = 25) bedroeg het steady-state verdelingsvolume 4,8 ± 2,1 l, de halfwaardetijd was 9,5 ± 4,5 dagen en de klaring bedroeg 17 ± 6 ml/uur. Het verdelingsvolume en de klaring zijn tot ongeveer 50% verminderd vergeleken met volwassen niertransplantatiepatiënten. Beschikbaarheidsparameters werden in een niet klinisch relevante mate beïnvloed door leeftijd (1–11 jaar), lichaamsgewicht (9–37 kg) of lichaamsoppervlakte (0,44–1,20 m²) in deze leeftijdsgroep. Bij adolescenten (leeftijd 12–16 jaar, n = 14), bedroeg het steady-state verdelingsvolume 7,8 ± 5,1 l, de halfwaardetijd was 9,1 ± 3,9 dagen en de klaring was 31 ± 19 ml/uur. De beschikbaarheid bij adolescenten was gelijk aan die van volwassen niertransplantatiepatiënten. De relatie tussen serum concentratie en receptor verzadiging was gemeten bij 13 patiënten en was gelijk aan die bepaald bij volwassen niertransplantatiepatiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen toxiciteit waargenomen bij resusapen na intraveneuze injectie van doses tot 5 mg/kg basiliximab tweemaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door een 8 weken durende onthoudingsperiode, of 24 mg/kg basiliximab wekelijks gedurende 39 weken, gevolgd door een 13 weken durende onthoudingsperiode. In het 39 weken durende onderzoek resulteerde de hoogste dosis in een systemische blootstelling (AUC), die ongeveer 1.000 maal hoger was dan bij patiënten die de aanbevolen klinische dosis krijgen samen met andere immunosuppressiva.

Er werden geen tekenen van toxiciteit voor het moederdier, embryotoxiciteit noch teratogeniteit waargenomen bij cynomolgusapen na injecties tot 5 mg/kg basiliximab tweemaal per week gedurende de periode van organogenese.

In vitro werd geen mutageen potentieel waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Kaliumdiwaterstoffosfaat
Dinatriumfosfaat, watervrij
Natriumchloride
Sucrose
Mannitol (E421)
Glycine

Oplosmiddel

Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Poeder: 3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing is aangetoond voor 24 uur bij 2°C - 8°C, of voor 4 uur bij kamertemperatuur (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Simulect poeder

Injectieflacon van kleurloos type I glas, een grijze met fluorhars beklede butylrubberen stop, die ter plaatse wordt gehouden door een aluminiumring, blauwe polypropyleen flip-off dop, met 10 mg basiliximab als poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

Oplosmiddel

Ampul van kleurloos type I glas, die 5 ml water voor injectie bevat.

Simulect is ook beschikbaar in injectieflacons met 20 mg basiliximab.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding

Om de oplossing voor infusie of injectie te bereiden: neem 2,5 ml water voor injectie uit de meegeleverde 5 ml ampul onder aseptische omstandigheden en voeg deze 2,5 ml water voor injectie onder aseptische omstandigheden toe aan de injectieflacon met het Simulect-poeder. Schud de injectieflacon zachtjes om het poeder op te lossen, vermijd dat het gaat schuimen. Aangeraden wordt de kleurloze, heldere tot opalescente oplossing na bereiding onmiddellijk te gebruiken. De bereide producten dienen vóór toediening visueel op deeltjes geïnspecteerd te worden. Gebruik het niet als vreemde deeltjes aanwezig zijn. Na bereiding is de chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing aangetoond voor 24 uur bij 2°C - 8°C, of voor 4 uur bij kamertemperatuur. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Vernietig de bereide oplossing indien zij niet binnen 24 uur werd gebruikt.

De bereide oplossing is isotonisch en kan worden gegeven als een bolus injectie of verdund worden tot een volume van 25 ml of meer, met een fysiologische zout- of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Simulect met andere geneesmiddelen bedoeld voor intraveneuze toediening, dient Simulect niet met andere geneesmiddelen gemengd te worden en dient Simulect altijd via een aparte infusieleiding te worden toegediend.

De verenigbaarheid met een aantal infusiesets werd geverifieerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/084/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 oktober 1998
Datum van laatste verlenging: 09 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08 december 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.