

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simulect 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 20 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 volwassen en pediatrische 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 reactive antibodies 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

### 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).

### 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).

### 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.

## Neoplasmata 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 vijfjaars 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. Geïnactiverde 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 resectie 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, corticosteroiden, 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-murine 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 murine 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 antithymocytenoglobuline/antilymfocytenglobuline [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 IgG<sub>1</sub> 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 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

Overgevoeligheids/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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **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<sub>1k</sub>), 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 immunresponsie 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 corticosteroïden 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 transplantaat

verliezen bij basiliximab (9%) en 37 transplantaten 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 pediatrie onderzoeken.

In een ongecontroleerd onderzoek bij 41 pediatrie 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 pediatrie 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 pediatrie 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  $7,2 \pm 3,2$  dagen. De totale lichaamsklaring bedroeg  $41 \pm 19$  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  $4,8 \pm 2,1$  l, de halfwaardetijd was  $9,5 \pm 4,5$  dagen en de klaring bedroeg  $17 \pm 6$  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 ( $0,44$ – $1,20$  m<sup>2</sup>) in deze leeftijdsgroep. Bij adolescenten (leeftijd 12–16 jaar, n = 14), bedroeg het steady-state verdelingsvolume  $7,8 \pm 5,1$  l, de halfwaardetijd was  $9,1 \pm 3,9$  dagen en de klaring was  $31 \pm 19$  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 20 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 10 mg basiliximab.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Bereiding

Om de oplossing voor infusie of injectie te bereiden: voeg 5 ml water voor injectie uit de meegeleverde ampul 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 50 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/1/98/084/001

## **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**

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

## 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 volwassen en pediatrische 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 pediatrische 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 ( $\geq 65$ 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.

## Overgevoelighedsreacties

Ernstige acute (binnen 24 uur) overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreactie 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 overgevoelighedsreacties. 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 overgevoelighedsreacties waargenomen bij het opnieuw toedienen van Simulect voor een volgende transplantatie bij sommige van deze patiënten.

## Neoplasmata 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 vijfjaars 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 resectie 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, corticosteroiden, 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-murine 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 murine 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 antithymocytenoglobuline/antilymfocytenoglobuline [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 IgG<sub>1</sub> 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

Overgevoeligheids/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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **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<sub>1k</sub>), 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 immunresponse 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 transplantataat verliezen bij basiliximab (9%) en 37 transplantataat 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 transplantataat 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 transplantataat 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 pediatrie onderzoeken.

In een ongecontroleerd onderzoek bij 41 pediatrie 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten die een allogeen transplantataat 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  $7,2 \pm 3,2$  dagen. De totale lichaamsklaring bedroeg  $41 \pm 19$  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.

### Pediatriese patiënten

De farmacokinetiek van basiliximab werd bepaald in 39 pediatriese *de novo* niertransplantatiepatiënten. Bij zuigelingen en kinderen (leeftijd 1–11 jaar,  $n = 25$ ) bedroeg het steady-state verdelingsvolume  $4,8 \pm 2,1$  l, de halfwaardetijd was  $9,5 \pm 4,5$  dagen en de klaring bedroeg  $17 \pm 6$  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 ( $0,44$ – $1,20$  m<sup>2</sup>) in deze leeftijdsgroep. Bij adolescenten (leeftijd 12–16 jaar,  $n = 14$ ), bedroeg het steady-state verdelingsvolume  $7,8 \pm 5,1$  l, de halfwaardetijd was  $9,1 \pm 3,9$  dagen en de klaring was  $31 \pm 19$  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**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Neurenberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OPVOUWBARE DOOS VOOR 1 INJECTIEFLACON EN 1 AMPUL ALS EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simulect 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie  
basiliximab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 20 mg basiliximab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Het bevat eveneens kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat, watervrij, natriumchloride, sucrose, mannitol (E421), glycine.

De ampul met oplosmiddel bevat 5 ml water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

1 injectieflacon met 20 mg poeder

1 ampul met 5 ml oplosmiddel

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruik onmiddellijk na bereiding (chemisch en fysisch stabiel bij 2°C - 8°C gedurende 24 uur, of bij kamertemperatuur gedurende 4 uur).

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/98/084/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Hier openen.

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simulect 20 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
basiliximab  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE AMPUL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Simulect  
Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Zie bijsluiter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OPVOUWBARE DOOS VOOR 1 INJECTIEFLACON EN 1 AMPUL ALS EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 10 mg basiliximab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Het bevat eveneens kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat, watervrij, natriumchloride, sucrose, mannitol (E421), glycine.

De ampul met oplosmiddel bevat 5 ml water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

1 injectieflacon met 10 mg poeder

1 ampul met 5 ml oplosmiddel

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gebruik onmiddellijk na bereiding (chemisch en fysisch stabiel bij 2°C - 8°C gedurende 24 uur, of bij kamertemperatuur gedurende 4 uur).

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/98/084/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Hier openen.

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simulect 10 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
basiliximab  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE AMPUL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Simulect  
Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Zie bijsluiter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Simulect 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie basiliximab**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simulect en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Simulect en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simulect behoort tot een groep geneesmiddelen die immunosuppressiva wordt genoemd. Het wordt toegediend in het ziekenhuis aan volwassenen, adolescenten en kinderen die een niertransplantaat hebben. Immunosuppressiva verminderen de reactie van het lichaam op alles wat het beschouwt als “vreemd” – waaronder getransplanteerde organen. Het immuunsysteem van het lichaam denkt dat een getransplanteerd orgaan een vreemd iets is en zal proberen het af te stoten. Simulect werkt door de immuuncellen die getransplanteerde organen aanvallen, te doen stoppen.

U zult slechts twee doses Simulect krijgen. Deze zullen toegediend worden in het ziekenhuis, rond de periode van uw transplantatie ingreep. Simulect wordt gegeven om uw lichaam te doen stoppen met het afstoten van het nieuwe orgaan tijdens de eerste 4 tot 6 weken na de transplantatie ingreep wanneer de kans op afstoting het grootst is. U zult gedurende deze periode en nadat u het ziekenhuis heeft verlaten, nog andere geneesmiddelen krijgen om uw nieuwe nier te helpen beschermen zoals ciclosporine en corticosteroiden.

#### **2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg de instructies van uw arts zorgvuldig. Als er ook maar iets is waarover u zich onzeker voelt, raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

#### **Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 onder “Welke stoffen zitten er in dit middel?”. Raadpleeg uw arts indien u vermoedt dat u in het verleden een allergische reactie heeft gehad op één van deze bestanddelen.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat dit middel aan u wordt toegediend:

- als u al eerder een transplantaat heeft ontvangen dat na een hele korte tijd werd afgestoten of,
- als u al eerder in de operatiekamer bent geweest voor een transplantatie die uiteindelijk niet werd uitgevoerd.

In deze situatie kunt u Simulect gekregen hebben. Uw arts zal dit voor u controleren en de mogelijkheid van een herhaalde behandeling met Simulect met u bespreken.

Vraag eerst advies aan uw arts wanneer u een vaccinatie nodig heeft.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Simulect nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

### **Oudere patiënten (65 jaar en ouder)**

Simulect kan worden toegediend aan oudere patiënten, maar de beschikbare informatie is beperkt. Uw arts zou dit met u kunnen bespreken voordat Simulect aan u wordt toegediend.

### **Kinderen en jongeren (tussen 1 en 17 jaar)**

Simulect mag worden toegediend aan kinderen en jongeren. De dosis voor kinderen die minder wegen dan 35 kg zal lager zijn dan de dosis die doorgaans aan volwassenen wordt toegediend.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Het is erg belangrijk om uw arts voor uw transplantatie te vertellen wanneer u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Er mag geen Simulect aan u toegediend worden als u zwanger bent. U moet geschikte anticonceptie gebruiken om zwangerschap tijdens de behandeling en tot 4 maanden na de laatste dosis van Simulect te voorkomen. Als u zwanger wordt tijdens deze periode, ondanks het treffen van anticonceptieve maatregelen, dient u het uw arts meteen te vertellen.

U dient het uw arts ook te vertellen wanneer u borstvoeding geeft. Simulect kan uw baby letsel toebrengen. U mag geen borstvoeding geven nadat u Simulect toegediend heeft gekregen of tot 4 maanden na de tweede dosis.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is geen bewijs dat aantoonbaar dat Simulect een effect heeft op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

### **Simulect bevat natrium en kalium**

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'.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Simulect zal u alleen worden toegediend wanneer u een nieuwe nier gaat krijgen. Simulect wordt tweemaal gegeven, in het ziekenhuis. Simulect wordt ofwel traag gegeven als een infusie van 20–30 minuten via een naald in uw bloedbaan ofwel als een intraveneuze injectie, gebruik makende van een injectiespuit.

Als u een ernstige allergische reactie op Simulect ondervonden heeft of als u complicaties heeft gehad na uw operatie, zoals verlies van het getransplanteerde orgaan, mag de tweede dosis Simulect niet aan u toegediend worden.

De eerste dosis wordt vlak voor de transplantatie-operatie toegediend en de tweede dosis 4 dagen na de operatie.

#### **Gebruikelijke dosering voor volwassenen**

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 20 mg bij elk infuus of elke injectie.

#### **Gebruikelijke dosis voor kinderen en jongeren (tussen 1 en 17 jaar)**

- Voor kinderen en jongeren die 35 kg of meer wegen, bedraagt de dosis Simulect bij elke infusie of injectie 20 mg.
- Voor kinderen en jongeren die minder dan 35 kg wegen, bedraagt de dosis bij elke infusie of injectie 10 mg.

#### **Als u te veel Simulect heeft gekregen**

Een overdosering van Simulect zal waarschijnlijk niet onmiddellijk bijwerkingen veroorzaken, maar het kan uw immuunsysteem langdurig verzwakken. Uw arts zal op zijn hoede zijn voor enig effect op uw immuunsysteem en dit zonedig behandelen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Raadpleeg uw arts of verpleegkundige zo spoedig mogelijk wanneer u enig onverwacht ziekteverschijnsel krijgt** terwijl Simulect u wordt toegediend, of gedurende de 8 weken erna, zelfs wanneer u denkt dat er geen verband is met het geneesmiddel.

Plotselinge ernstige overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Simulect. Wanneer u plotselinge tekenen van allergie opmerkt zoals huiduitslag, jeuk of bultjes op de huid, opzwellen van gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam, snelle hartslag, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, niezen, piepende ademhaling of moeite met ademen, ernstige vermindering van de hoeveelheid urine, of koorts en griepachtige verschijnselen, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Bij volwassenen waren gewoonlijk de meest gemelde bijwerkingen verstopping, misselijkheid, diarree, gewichtstoename, hoofdpijn, pijn, zwelling van handen, enkels of voeten, hoge bloeddruk, bloedarmoede, veranderingen in bloedwaarden (bijvoorbeeld van kalium, cholesterol, fosfaat, creatinine), complicaties van de operatiewond en verschillende soorten infecties.

Bij kinderen waren gewoonlijk de meest gemelde bijwerkingen verstopping, overmatige groei van normale beharing, een loopneus of verstopte neus, koorts, hoge bloeddruk en verschillende soorten infecties.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is basiliximab. Elke injectieflacon bevat 20 mg basiliximab.
- De andere stoffen in dit middel zijn kaliumdiwaterstoffosfaat; dinatriumfosfaat, watervrij; natriumchloride; sucrose; mannitol (E421) en glycine.

### Hoe ziet Simulect eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Simulect wordt geleverd als een wit poeder in een injectieflacon van kleurloos glas met 20 mg basiliximab. Het wordt geleverd in een verpakking samen met een ampul van kleurloos glas met 5 ml steriel water voor injectie. Dit oplosmiddel wordt gebruikt om het poeder in op te lossen voordat het aan u wordt toegediend.

Simulect is ook beschikbaar in injectieflacons met 10 mg basiliximab.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**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**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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



## INSTRUCTIES VOOR BEREIDING EN TOEDIENING

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Om de oplossing voor infusie of injectie te bereiden: voeg 5 ml water voor injectie uit de meegeleverde ampul aan de injectieflacon met het Simulect-poeder toe, gebruik makend van aseptische techniek. Schud de injectieflacon zachtjes om het poeder op te lossen. Aangeraden wordt om 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. Vernietig de bereide oplossing indien zij niet binnen die tijd werd gebruikt. 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.

Gereconstitueerde Simulect wordt toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 20–30 minuten of als een bolus-injectie. De bereide oplossing is isotoon. Vóór infusie dient de gereconstitueerde oplossing te worden verdund tot een volume van 50 ml of meer met een fysiologische zout- of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing. De eerste dosis moet worden gegeven binnen 2 uur vóór de transplantatie ingreep, de tweede dosis 4 dagen na transplantatie. **De tweede dosis mag niet gegeven worden indien een ernstige overgevoeligheidsreactie op Simulect optreedt of bij het verlies van het getransplanteerde orgaan.**

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Simulect met andere intraveneuze substanties, dient Simulect niet met andere geneesmiddelen/substanties gemengd te worden en dient Simulect altijd via een aparte infuuslijn te worden toegediend.

De verenigbaarheid met de volgende infusiesets is geverifieerd:

### Infusiezak

- Baxter minibag NaCl 0,9%

### Infusiesets

- 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

Niet gebruiken na de uiterste op de verpakking vermelde gebruiksdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Simulect 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie basiliximab**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simulect en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Simulect en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simulect behoort tot een groep geneesmiddelen die immunosuppressiva wordt genoemd. Het wordt toegediend in het ziekenhuis aan volwassenen, adolescenten en kinderen die een niertransplantaat hebben. Immunosuppressiva verminderen de reactie van het lichaam op alles wat het beschouwt als “vreemd” – waaronder getransplanteerde organen. Het immuunsysteem van het lichaam denkt dat een getransplanteerd orgaan een vreemd iets is en zal proberen het af te stoten. Simulect werkt door de immuuncellen die getransplanteerde organen aanvallen, te doen stoppen.

U zult slechts twee doses Simulect krijgen. Deze zullen toegediend worden in het ziekenhuis, rond de periode van uw transplantatie ingreep. Simulect wordt gegeven om uw lichaam te doen stoppen met het afstoten van het nieuwe orgaan tijdens de eerste 4 tot 6 weken na de transplantatie ingreep wanneer de kans op afstoting het grootst is. U zult gedurende deze periode en nadat u het ziekenhuis heeft verlaten, nog andere geneesmiddelen krijgen om uw nieuwe nier te helpen beschermen zoals ciclosporine en corticosteroiden.

#### **2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg de instructies van uw arts zorgvuldig. Als er ook maar iets is waarover u zich onzeker voelt, raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

#### **Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 onder “Welke stoffen zitten er in dit middel?”. Raadpleeg uw arts indien u vermoedt dat u in het verleden een allergische reactie heeft gehad op één van deze bestanddelen.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat dit middel aan u wordt toegediend:

- als u al eerder een transplantaat heeft ontvangen dat na een hele korte tijd werd afgestoten of,
- als u al eerder in de operatiekamer bent geweest voor een transplantatie die uiteindelijk niet werd uitgevoerd.

In deze situatie kunt u Simulect gekregen hebben. Uw arts zal dit voor u controleren en de mogelijkheid van een herhaalde behandeling met Simulect met u bespreken.

Vraag eerst advies aan uw arts wanneer u een vaccinatie nodig heeft.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Simulect nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

### **Oudere patiënten (65 jaar en ouder)**

Simulect kan worden toegediend aan oudere patiënten, maar de beschikbare informatie is beperkt. Uw arts zou dit met u kunnen bespreken voordat Simulect aan u wordt toegediend.

### **Kinderen en jongeren (tussen 1 en 17 jaar)**

Simulect mag worden toegediend aan kinderen en jongeren. De dosis voor kinderen die minder wegen dan 35 kg zal lager zijn dan de dosis die doorgaans aan volwassenen wordt toegediend.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Het is erg belangrijk om uw arts voor uw transplantatie te vertellen wanneer u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Er mag geen Simulect aan u toegediend worden als u zwanger bent. U moet geschikte anticonceptie gebruiken om zwangerschap tijdens de behandeling en tot 4 maanden na de laatste dosis van Simulect te voorkomen. Als u zwanger wordt tijdens deze periode, ondanks het treffen van anticonceptieve maatregelen, dient u het uw arts meteen te vertellen.

U dient het uw arts ook te vertellen wanneer u borstvoeding geeft. Simulect kan uw baby letsel toebrengen. U mag geen borstvoeding geven nadat u Simulect toegediend heeft gekregen of tot 4 maanden na de tweede dosis.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is geen bewijs dat aantoonbaar dat Simulect een effect heeft op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

### **Simulect bevat natrium en kalium**

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'.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Simulect zal u alleen worden toegediend wanneer u een nieuwe nier gaat krijgen. Simulect wordt tweemaal gegeven, in het ziekenhuis. Simulect wordt ofwel traag gegeven als een infusie van 20–30 minuten via een naald in uw bloedbaan ofwel als een intraveneuze injectie, gebruik makende van een injectiespuit.

Als u een ernstige allergische reactie op Simulect ondervonden heeft of als u complicaties heeft gehad na uw operatie, zoals verlies van het getransplanteerde orgaan, mag de tweede dosis Simulect niet aan u toegediend worden.

De eerste dosis wordt vlak voor de transplantatie-operatie toegediend en de tweede dosis 4 dagen na de operatie.

#### **Gebruikelijke dosis voor kinderen en jongeren (tussen 1 en 17 jaar)**

- Voor kinderen en jongeren die minder dan 35 kg wegen, bedraagt de dosis Simulect bij elke infusie of injectie 10 mg.
- Voor kinderen en jongeren die 35 kg of meer wegen, bedraagt de dosis Simulect bij elke infusie of injectie 20 mg.

#### **Gebruikelijke dosering voor volwassenen**

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 20 mg bij elk infuus of elke injectie.

#### **Als u te veel Simulect heeft gekregen**

Een overdosering van Simulect zal waarschijnlijk niet onmiddellijk bijwerkingen veroorzaken, maar het kan uw immuunsysteem langdurig verzwakken. Uw arts zal op zijn hoede zijn voor enig effect op uw immuunsysteem en dit zonedig behandelen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Raadpleeg uw arts of verpleegkundige zo spoedig mogelijk wanneer u enig onverwacht ziekteverschijnsel krijgt** terwijl Simulect u wordt toegediend, of gedurende de 8 weken erna, zelfs wanneer u denkt dat er geen verband is met het geneesmiddel.

Plotselinge ernstige overgevoelighedsreacties zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Simulect. Wanneer u plotselinge tekenen van allergie opmerkt zoals huiduitslag, jeuk of bultjes op de huid, opzwellen van gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam, snelle hartslag, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, niezen, piepende ademhaling of moeite met ademen, ernstige vermindering van de hoeveelheid urine, of koorts en griepachtige verschijnselen, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Bij kinderen waren gewoonlijk de meest gemelde bijwerkingen verstopping, overmatige groei van normale beharing, een loopneus of verstopte neus, koorts, hoge bloeddruk en verschillende soorten infecties.

Bij volwassenen waren gewoonlijk de meest gemelde bijwerkingen verstopping, misselijkheid, diarree, gewichtstoename, hoofdpijn, pijn, zwelling van handen, enkels of voeten, hoge bloeddruk, bloedarmoede, veranderingen in bloedwaarden (bijvoorbeeld van kalium, cholesterol, fosfaat, creatinine), complicaties van de operatiewond en verschillende soorten infecties.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is basiliximab. Elke injectieflacon bevat 10 mg basiliximab.
- De andere stoffen in dit middel zijn kaliumdiwaterstoffosfaat; dinatriumfosfaat, watervrij; natriumchloride; sucrose; mannitol (E421) en glycine.

### Hoe ziet Simulect eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Simulect wordt geleverd als een wit poeder in een injectieflacon van kleurloos glas met 10 mg basiliximab. Het wordt geleverd in een verpakking samen met een ampul van kleurloos glas met 5 ml steriel water voor injectie. 2,5 ml van het steriele water wordt gebruikt om het poeder in op te lossen voordat het aan u wordt toegediend.

Simulect is ook beschikbaar in injectieflacons met 20 mg basiliximab.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**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**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

## INSTRUCTIES VOOR BEREIDING EN TOEDIENING

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Simulect 10 mg mag niet worden toegediend tenzij het absoluut zeker is dat de patiënt het transplantaat en de bijbehorende immunosuppressie gaat krijgen.**

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 toe aan de injectieflacon met het Simulect-poeder, gebruik makend van aseptische techniek. Schud de injectieflacon zachtjes om het poeder op te lossen. Aangeraden wordt om 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 fysieke stabiliteit van de bereide oplossing aangetoond voor 24 uur bij 2°C - 8°C of voor 4 uur bij kamertemperatuur. Vernietig de bereide oplossing indien zij niet binnen die tijd werd gebruikt. 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.

Gereconstitueerde Simulect wordt toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 20–30 minuten of als een bolus-injectie. De bereide oplossing is isotoon. Vóór infusie dient de gereconstitueerde oplossing te worden verdund tot een volume van 25 ml of meer met een fysiologische zout- of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing. De eerste dosis moet worden gegeven binnen 2 uur vóór de transplantatie ingreep, de tweede dosis 4 dagen na transplantatie. **De tweede dosis mag niet gegeven worden indien een ernstige overgevoeligheidsreactie op Simulect optreedt of bij het verlies van het getransplanteerde orgaan.**

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Simulect met andere intraveneuze substanties, dient Simulect niet met andere geneesmiddelen/substanties gemengd te worden en dient Simulect altijd via een aparte infuuslijn te worden toegediend.

De verenigbaarheid met de volgende infusiesets is geverifieerd:

### Infusiezak

- Baxter minibag NaCl 0,9%

### Infusiesets

- 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

Niet gebruiken na de uiterste op de verpakking vermelde gebruiksdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.