RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Simulect 20 mg

2. COMPOSITION

Principe actif

Basiliximab.....20,00mg

Liste des excipients

- Mannitol
- Glycine
- Saccharose
- Phosphate disodique anhydre / Phosphate dibasique de sodium (anhydre)
- Phosphate monopotassique / Phosphate monobasique de potassium
- Chlorure de sodium
- Eau pour préparations injectables
- Azote

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre et solvant pour solution pour injection ou pour perfusion. Boite de 1 Flacon de poudre et 1 ampoule de solvant

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention du rejet aigu après transplantation rénale *de novo* en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine et de corticoïdes (chez les adultes et chez les enfants) ou dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur de longue durée par une trithérapie associant la ciclosporine, des corticoïdes et soit de l'azathioprine, soit du mycophénolate mofétil (uniquement chez les adultes).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

La dose totale est généralement de 40 mg, répartie en deux doses de 20 mg chacune. La première dose de 20 mg doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. Simulect ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant. La seconde dose de 20 mg doit être administrée 4 jours après la transplantation. La seconde dose ne devrait pas être administrée en cas de réactions d'hypersensibilité sévères au basiliximab ou en cas de perte du transplant (cf. « Mises en garde et précautions »).

Posologie chez l'enfant et l'adolescent (1-17 ans)

La dose recommandée chez les enfants pesant moins de 35 kg est de 20 mg, répartie en deux doses de 10 mg chacune. Chez les enfants pesant 35 kg ou davantage, la dose recommandée correspond à celle des adultes, i.e. une dose totale de 40 mg, répartie en deux doses de 20 mg chacune. La première dose de 20 mg doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. Simulect ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant. La seconde dose doit être administrée 4 jours après la transplantation. La seconde dose ne devrait pas être administrée en cas de réactions d'hypersensibilité sévères au basiliximab ou en cas de perte du transplant (cf. « Mises en garde et précautions »).

On ne dispose à ce jour que d'une expérience très limitée dans l'utilisation de Simulect chez l'enfant. Chez l'enfant, Simulect a fait l'objet d'études non contrôlées avec un traitement immunosuppresseur de base comprenant de la ciclosporine et des corticoïdes (cf. « Propriétés/Effets », « Efficacité clinique »).

Utilisation chez le sujet âgé (≥65 ans)

L'expérience est limitée chez le sujet âgé.

Mode d'administration adéquat

La solution reconstituée de Simulect peut être administrée par l'injection d'un bolus intraveineux ou en perfusion intraveineuse en 20-30 min.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients selon la composition.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Remarque générale

Simulect doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre du suivi des transplantations d'organe.

Réactions d'hypersensibilité

Suite à l'administration de protéines, des réactions anaphylactiques peuvent survenir. Des réactions d'hypersensibilité aiguë graves (survenant en l'espace de moins de 24 heures) ont été observées après administration initiale ou réitérée de Simulect. Celles-ci comprenaient des réactions anaphylactiques telles que rash, urticaire, prurit, éternuements, sibilances, hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire, défaillance cardiaque, arrêt respiratoire et syndrome d'extravasation capillaire. En cas de réactions d'hypersensibilité graves, le traitement par Simulect doit être interrompu et aucune autre dose ne doit être administrée. La prudence est de mise chez les patients qui, après avoir été traités par Simulect, sont réexposés à ce médicament dans le cadre d'une reprise du traitement.

Il existe de plus en plus d'éléments qui font craindre un risque de réaction d'hypersensibilité chez un certain sous-groupe de patients. Il s'agit de patients chez lesquels, après administration initiale de Simulect, le traitement immunosuppresseur concomitant a été arrêté prématurément (p.ex. à cause d'une interruption de la transplantation ou d'une perte précoce du transplant). Des réactions d'hypersensibilité aiguë ont été observées chez quelques-uns de ces patients lors d'une nouvelle administration de Simulect en vue d'une transplantation ultérieure.

Les patients qui reçoivent Simulect devraient être traités dans des centres disposant des installations de laboratoire et des équipements médicaux adéquats, y compris les médicaments nécessaires à la prise en charge de réactions d'hypersensibilité sévères.

Néoplasies et infections

Chez les patients transplantés au bénéfice d'un schéma thérapeutique immunosuppresseur avec ou sans association de Simulect, il existe un risque accru de développer des maladies lymphoprolifératives (LPD) (comme un lymphome) et des infections à germes opportunistes (tels que le cytomégalovirus (CMV)). Dans les études cliniques, la fréquence des infections opportunistes était similaire chez les patients qui recevaient un schéma thérapeutique immunosuppresseur avec ou sans Simulect. Une analyse globale de données issues de deux études de longue durée portant sur 5 ans n'a révélé aucune différence de fréquence d'apparition de maladies malignes et de LPD entre les schémas de traitement immunosuppresseur comportant ou non une association avec Simulect (cf. « Effets indésirables »).

Vaccination préventive

Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité de la vaccination préventive avec un vaccin vivant ou inactivé, ou concernant la transmission d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Simulect. Les vaccins vivants ne sont pas recommandés chez les patients immunosupprimés (ou ceux traités par le basiliximab). Les vaccins inactivés peuvent être administrés aux patients immunosupprimés ; la réponse à la vaccination peut cependant être influencée par l'immunosuppression.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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

Médications associées de façon routinière lors des transplantations d'organes

En plus de la ciclosporine (sous forme de microémulsion), des corticoïdes, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil, d'autres médicaments couramment utilisés lors de transplantations d'organes ont été administrés dans le cadre d'études cliniques, sans que l'on ait constaté d'augmentation de l'incidence d'effets indésirables dans le groupe Simulect par rapport au groupe placebo. Ces traitements concomitants comprenaient des antiviraux, des antibactériens et des antimycosiques systémiques, des analgésiques, ainsi que des antihypertenseurs tels que des bêtabloquants, des antagonistes du calcium ou des diurétiques.

Dans les études de phase 3 initiales, on a rapporté au cours des 3 premiers mois après la transplantation une réaction de rejet aigu chez 14% des patients du groupe Simulect et chez 27% des patients du groupe placebo. Ces rejets ont ensuite été traités par des anticorps (OKT 3 ou ATG/ALG) sans qu'il n'apparaisse une augmentation de l'incidence d'effets indésirables ou d'infections dans le groupe Simulect par rapport au groupe placebo.

L'administration de Simulect en association avec un schéma trithérapeutique comprenant soit de l'azathioprine, soit du mycophénolate mofétil, a été examinée dans trois études cliniques. La clearance globale de Simulect était diminuée en moyenne de 22% lorsque l'azathioprine était ajoutée à un schéma incluant la ciclosporine (sous forme de microémulsion) et des corticoïdes.

La clearance globale de Simulect était diminuée en moyenne de 51% lorsque le mycophénolate mofétil était ajouté à un schéma incluant la ciclosporine (sous forme de microémulsion) et des corticoïdes.

L'administration de Simulect dans le cadre d'une trithérapie comprenant de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables ou des infections dans le groupe Simulect par rapport au groupe placebo (cf. « Effets indésirables »).

Anticorps humains anti-murins (HAMA)

L'utilisation de Simulect n'exclut pas le recours ultérieur à des anticorps antilymphocytaires murins (cf. « Effets indésirables »).

L'apparition d'anticorps humains anti-murins (HAMA) a été examinée dans une étude clinique sur 172 patients, sans valeur prédictive pour la tolérance clinique. L'incidence a été de 2/138 patients chez ceux qui n'étaient pas exposés aux muromonab-CD3 et de 4/34 patients chez ceux qui recevaient dans le même temps des muromonab-CD3.

4.6. Fertilité, grossesse, allaitement

Simulect étant un anticorps de type immunoglobuline G ($IgG_{1\kappa}$), il est susceptible de traverser la barrière placentaire et de passer dans le lait maternel.

Grossesse

Aucune toxicité maternelle, embryotoxicité, ni tératogénicité n'a été observée lors des études réalisées chez les animaux.

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte ou allaitante, c'est pourquoi Simulect ne devrait être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception adéquats et continuer de les utiliser pendant 4 mois après la dernière dose de Simulect reçue.

Allaitement

Il n'existe à ce jour aucune donnée ni chez l'animal, ni chez l'homme, sur le passage du basiliximab dans le lait maternel. Toutefois, le basiliximab étant un anticorps de type IgG_1, il y

a lieu de supposer qu'il passe dans le lait maternel. L'allaitement est par conséquent déconseillé jusqu'à 4 mois après la dernière dose.

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

Aucune étude n'a été conduite à cet effet.

4.8. Effets indésirables

Le basiliximab a été évalué dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients transplantés rénaux, en traitement d'induction en association avec les schémas thérapeutiques immunosuppresseurs suivants: ciclosporine (sous forme de microémulsion) et corticostéroïdes dans deux études (346 et 380 patients), ciclosporine (sous forme de microémulsion), azathioprine et corticostéroïdes dans une étude (340 patients) et ciclosporine (sous forme de microémulsion), mycophénolate mofétil et corticostéroïdes dans une autre étude (123 patients).

Les données sur la sécurité chez les patients pédiatriques proviennent d'une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique ouverte chez des patients transplantés rénaux (41 patients).

Fréquence des effets indésirables: Dans quatre études contrôlées par placebo, le spectre des effets indésirables rapportés chez les 590 patients traités par Simulect à la posologie recommandée n'était pas différent de celui observé chez les 595 patients sous placebo. Simulect n'a entraîné aucune augmentation de la fréquence des effets indésirables graves par rapport au placebo. On n'a trouvé aucune différence significative au niveau de l'incidence globale des effets indésirables liés au traitement sur l'ensemble des patients de ces études entre le groupe Simulect (7.1%-40%) et le groupe placebo (7.6%-39%). Dans l'étude contrôlée par substance active, les patients qui ont présenté des effets indésirables liés au traitement étaient moins nombreux sous Simulect (11.4%) que sous ATG/ALG (41.5%).

La liste ci-dessous contient les effets indésirables signalés le plus fréquemment en lien avec Simulect, sur la base de données cumulatives regroupées issues d'études cliniques de phase III.

Les effets indésirables observés sont répertoriés d'après le classement des systèmes organiques MedDRA selon leur fréquence, définie comme suit: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1'000, <1/100); rare (≥1/10'000, <1/1'000); très rare (<1/10'000).

***Expérience chez l'adulte*:**

Infections

- *Très fréquent:* infections des voies urinaires (25%), infections des voies respiratoires supérieures (11%).

Système sanguin et lymphatique

- *Très fréquent:* anémie (28%).
-

Métabolisme et troubles de l'alimentation

- *Très fréquent:* hyperkaliémie (18%).
- *Fréquent:* hypercholestérolémie.

Système nerveux

- *Très fréquent:* céphalées (17%).

Vaisseaux sanguins

- *Très fréquent:* hypertonie (27%).

Troubles gastro-intestinaux

- *Très fréquent:* constipation (35%), nausée (28%), diarrhée (16%).

Troubles généraux et réactions au site d'application

- *Très fréquent:* douleurs (31%), œdèmes périphériques (26%).
- *Fréquent:* complications au niveau de la plaie opératoire.

Examens

Fréquent: prise de poids, hypophosphatémie, augmentation de la créatinine sérique.

Expérience chez l'enfant: Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (>20%) après bithérapie dans les deux groupes de traitement (<35 kg vs ≥35 kg de poids corporel) ont été les suivants: infections des voies urinaires, hypertrichose, rhinite, état fébrile, hypertension, infections des voies respiratoires supérieures, infections virales, septicémie et constipation.

Fréquence des maladies infectieuses: L'incidence globale et le profil des infections chez les patients des groupes Simulect et de contrôle traités dans le cadre d'une bi- ou d'une trithérapie était comparable (Simulect = 75.9%, placebo ou ATG/ALG = 75.6%). L'incidence des infections graves était de 26.1% dans le groupe Simulect contre 24.8% dans les groupes de référence. Après bi- ou trithérapie, l'incidence des infections à CMV (cytomégalovirus) était semblable dans les deux groupes (14.6% vs 17.3%).

Fréquence des néoplasmes malins: L'incidence globale des affections malignes chez l'ensemble des patients des différentes études était comparable dans le groupe Simulect et le groupe contrôle. Au total, on a rapporté l'apparition d'un lymphome ou d'une autre maladie lymphoprolifération chez 0.1% des patients (1/701) du groupe Simulect, contre 0.3% (2/595) dans le groupe placebo et 0% (0/65) dans le groupe ATG/ALG.

D'autres affections malignes ont été observées chez 1.0% (7/701) des patients du groupe Simulect contre 1.2% (7/595) dans le groupe placebo et 4.6% (3/65) dans le groupe ATG/ALG.

Une analyse des données regroupées de deux études à long terme portant sur 5 ans a montré que la fréquence d'apparition de LDP et de carcinome était de 7% (21/295) dans le groupe Simulect et de 7% (21/291) dans le groupe placebo.

Chez les patients traités par Simulect, l'apparition d'anticorps humains anti-murins (HAMA) est seulement occasionnelle, avec une incidence <2% (cf. «Propriétés/Effets»). L'utilisation de Simulect n'exclut pas le recours ultérieur à des anticorps antilymphocytaires murins.

La fréquence et les causes de décès après bi- ou trithérapie étaient comparables dans les groupes Simulect (2.9%) et placebo ou ATG/ALG (2.6%). Les infections étaient les causes de décès les plus fréquentes dans les deux groupes de traitement (Simulect = 1.3%, placebo ou ATG/ALG = 1.4%).

Une analyse des données regroupées de deux études à long terme portant sur 5 ans a montré que la fréquence et la cause des décès étaient semblables dans les 2 groupes de traitement (Simulect: 15%; placebo: 11%); la mort était principalement corrélée à des troubles cardiaques tels qu'une défaillance cardiaque ou un infarctus du myocarde (Simulect: 5%; placebo: 4%).

Effets indésirables après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés sur la base de rapports spontanés établis après commercialisation. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de déclarations volontaires par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Système immunitaire

Hypersensibilité, réactions anaphylactiques telles qu'éruptions, urticaire, prurit, éternuements, respiration haletante, bronchospasme, dyspnée, œdème pulmonaire, défaillance cardiaque, hypotension, tachycardie, défaillance respiratoire, syndrome d'extravasation capillaire, syndrome de libération de cytokines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet :https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques, Simulect a été administré à l'homme à des doses atteignant 60 mg en administration unique et 150 mg en administrations répétées sur 24 jours, sans que n'apparaissent des effets indésirables aigus (cf. aussi « Données précliniques »).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: L04AC02

Mécanisme d'action/Propriétés pharmacodynamiques

Simulect est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain ($IgG_{1\kappa}$) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique.

Simulect se lie spécifiquement et avec une haute affinité (K_D = 0.1 nM) à l'antigène CD25 présent à la surface des lymphocytes T activés, exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2, et empêche de ce fait la liaison de l'interleukine-2, signal de prolifération des lymphocytes T.

Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 des lymphocytes T sanguins est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab dépassent 0.2 µg/ml (ELISA).

Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1-2 semaines. Simulect n'entraîne pas de myélosuppression.

Efficacité clinique

L'efficacité de Simulect en prévention du rejet après transplantation rénale *de novo* (rein provenant de donneur décédé ou vivant) a été démontrée par des études contrôlées contre placebo. Les résultats de deux études pivotales multicentriques ayant comparé pendant 12 mois Simulect au placebo, en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes, montrent que Simulect réduit de manière significative l'incidence des épisodes de rejet aigu, tant à 6 mois (31% vs 45%, p <0.001) qu'à 12 mois (33% vs 48%, p <0.001) après la transplantation.

En ce qui concerne la survie du greffon à 6 et à 12 mois, on n'a constaté aucune différence significative entre les patients traités par Simulect et ceux sous placebo (32 pertes de greffons sous Simulect (9%) contre 37 sous placebo (10%) à 12 mois). L'incidence des réactions de rejet aigu était nettement plus basse chez les patients recevant Simulect associé à un schéma de traitement immunosuppresseur comprenant trois médicaments.

Les résultats de deux études multicentriques en double aveugle, au cours desquelles Simulect a été comparé au placebo, ont montré que Simulect diminue significativement l'incidence des épisodes de rejet aigu dans les 6 mois qui suivent la transplantation, lorsqu'il est associé (outre à la ciclosporine sous forme de microémulsion et à des corticoïdes) soit à l'azathioprine (21% vs 35%, p = 0.005 selon le test exact de Fisher), soit au mycophénolate mofétil (15% vs 27%, p = 0.046 selon Kaplan-Meier). Une perte du greffon est survenue dans les 6 mois chez 6% des patients traités par Simulect et chez 10% de ceux sous placebo. Le profil des effets indésirables était comparable dans les deux groupes de traitement.

Une analyse des données regroupées de 2 études à long terme portant sur 5 ans (au total 586 patients) a montré que le paramètre d'évaluation combiné (survie du transplant et du patient) n'était pas différent statistiquement dans le groupe Simulect et dans le groupe placebo.

Une étude ouverte, randomisée et contrôlée sur 12 mois a comparé Simulect, associé lors de la phase de traitement précoce à la ciclosporine (sous forme de microémulsion), avec une préparation d'immunoglobuline polyclonale anti-lymphocytes T (ATG/ALG), associée dans une phase plus tardive à la ciclosporine (sous forme de microémulsion). Les deux groupes ont reçu des corticoïdes et du mycophénolate mofétil. Les taux de rejets à 12 mois, prouvés par biopsie, ont été de 19% sous Simulect et de 20% sous ATG/ALG.

Simulect a été administré en association avec la ciclosporine (sous forme de microémulsion) et des corticoïdes au cours d'une étude sans groupe contrôle chez des enfants venant de subir une transplantation rénale *de novo*. L'incidence des épisodes de rejet aigu de la greffe a été de 14.6% à 6 mois et de 24.3% à 12 mois. Globalement, le profil des effets indésirables chez les enfants transplantés rénaux était conforme à l'expérience clinique et correspondait à celui observé dans les études contrôlées chez les adultes greffés.

Parmi les 339 patients transplantés rénaux traités par Simulect chez lesquels une recherche d'anticorps anti-idiotypiques a été effectuée, seulement 4 (1.2%) ont présenté une telle réponse immunitaire. Dans une étude clinique qui a porté sur 172 patients transplantés rénaux traités par Simulect, l'incidence de la réponse immunitaire HAMA (anti-murin) était de 2 sur 138 patients qui n'avaient pas été exposés à un anticorps murin anti-CD3 (muromonab-CD3). Une réponse HAMA a été observée chez 4/34 patients ayant reçu en même temps du muromonab-CD3. Les données cliniques disponibles n'excluent pas l'utilisation du muromonab-CD3 ou d'autres préparations murines anti-lymphocytaires à la suite d'un traitement de Simulect.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Des études pharmacocinétiques après administration unique et après administration répétée ont été menées chez des patients adultes transplantés rénaux. Les doses cumulées étaient comprises entre 15 mg et 150 mg.

Absorption

La concentration sérique maximale (C_{max}) après une perfusion intraveineuse de 20 mg administrée en 30 min est de 7.1 ± 5.1 mg/l. Une augmentation de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (AUC) proportionnelle à la dose a été observée jusqu'à la dose unique maximale testée de 60 mg.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 8.6 ± 4.1 l. La diffusion et la distribution dans les différents compartiments de l'organisme n'ont pas encore été étudiées de façon exhaustive. Les études *in vitro* sur des tissus humains indiquent que Simulect ne se lie qu'aux lymphocytes et aux macrophages/monocytes.

Chez les patients adultes, aucune influence clinique du poids corporel ou du sexe sur le volume de distribution ou la clearance n'a pu être relevée.

Elimination

La demi-vie terminale est de 7.2 ± 3.2 jours. La clearance corporelle totale est de 41 ± 19 ml/h. L'âge (20-69 ans), le sexe ou la race des patients n'ont pas eu d'influence sur la demi-vie d'élimination.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants

La pharmacocinétique de Simulect a été examinée chez 39 patients pédiatriques ayant subi une transplantation rénale *de novo*. Chez des nourrissons et des enfants (âgés de 1 à 11 ans, (n=25), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 4.8 ± 2.1 l, la demi-vie de 9.5 ± 4.5 jours et la clearance de 17 ± 6 ml/h. Le volume de distribution et la clearance sont réduits d'environ 50% par rapport aux valeurs constatées chez des adultes transplantés rénaux. Dans cette tranche d'âge, les paramètres de disposition n'ont été influencés de manière cliniquement significative ni par l'âge (1-11 ans), ni par le poids corporel (9-37 kg), ni par la surface corporelle (0.44-1.20 m^2). Chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans (n=14), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 7.8 ± 5.1 l, la demi-vie de 9.1 ± 3.9 jours et la clearance de 31 ± 19 ml/h.

La disposition chez les adolescents était comparable à celle des adultes transplantés rénaux. La relation entre la concentration sérique et la saturation du récepteur ont été examinées chez 13 patients. Les résultats ont montré que cette relation était semblable à celle observée chez les transplantés rénaux adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Aucune toxicité n'a été observée chez des macaques Rhésus qui avaient reçu, soit 2 fois par semaine des doses intraveineuses allant jusqu'à 5 mg/kg de basiliximab pendant 4 semaines, suivies d'une période de 8 semaines sans traitement, soit, chaque semaine, des doses de 24 mg/kg pendant 39 semaines suivies d'une période de 13 semaines sans traitement. Cette dernière dose a conduit à une exposition systémique (AUC) env. 1'000× plus élevée que celle observée chez les patients sous traitement immunosuppresseur concomitant et recevant la dose recommandée de basiliximab.

Toxicité de reproduction

Aucun effet toxique pour la mère, ni aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'ont été observés chez des singes Cynomolgus qui avaient reçu une dose allant jusqu'à 5 mg/kg 2 fois par semaine durant l'organogenèse.

Mutagénicité

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

Données précliniques sur la tolérance locale: aucune irritation locale n'a été observée chez le modèle du lapin jusqu'à une concentration de 4 mg/ml de Simulect.

Dans une étude sur 39 semaines conduite sur des macaques Rhésus, suivie d'une période de repas de 13 semaines, les plus élevées de 24 mg/kg/semaines sont restées sans effets visibles. L'exposition systémique (AUC) était 1'000 fois plus élevée que chez des patients transplantés rénaux recevant la dose clinique recommandée en association à des immunosuppresseurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Comme la compatibilité avec d'autres substances injectables n'a pas été étudiée, Simulect ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou substances et sera toujours administré à l'aide d'une tubulure de perfusion séparée.

La compatibilité avec le matériel de perfusion suivant a été vérifiée:

Poches de perfusion: Baxter minibag NaCl 0.9%.

Sets de perfusion: Luer Lock™, H. Noolens; Tubulure de perfusion i.v. stérile à opercule, Abbott; Tubulure de perfusion, Codan; Infusomat™, Braun; Matériel pour perfusion R87 plus, Ohmeda; Kit de microperfusion Lifecare 5000™ Plumset, Abbott; Tubulure de perfusion de base à opercule, Baxter; Kit Flashball, Baxter; Tubulure de perfusion primaire à opercule, Imed.

La compatibilité avec d'autres produits commerciaux n'a pas été étudiée.

6.2. Durée de conservation

36 mois.

Les médicaments doivent être tenus hors de portée des enfants.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la data imprimées sur l'emballage avec la mention «EXP».

6.3. Precautions particulières de conservation

La solution reconstituée doit être utilisée rapidement, mais peut être conservée pendant au max. 24 h à une température de 2-8 °C (réfrigérateur) ou 4 h à température ambiante. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée dans un délai de 24 h, elle doit être jetée.

Remarques concernant l'entreposage

*S*imulect doit être conservé au réfrigérateur (2-8 °C).

6.4. Nature du conditionnement primaire

L'emballage primaire pour Simulect consiste en flacons de verre de type I fermé avec un bouchon en caoutchouc butyle (isobutylène-isoprène élastomère) revêtu de résine de fluor stratifiée.

Le bouchon en caoutchouc est scellé avec un capuchon en aluminium avec un composant amovible en plastique. Le cap ne vient pas en contact avec le produit pharmaceutique.

6.5. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Remarques concernant la manipulation

Pour préparer la solution reconstituée, ajouter 5 ml d'eau pour préparation injectable, prélevés dans l'ampoule de solvant jointe, au flacon-ampoule de poudre. Agiter doucement le flacon-ampoule pour dissoudre la poudre. La solution reconstituée dans le flacon doit être évaluée visuellement avant utilisation, afin de détecter d'éventuelles particules ou une décoloration. En présence de particules ou si la solution est colorée, celle-ci ne doit pas être utilisée.

La solution reconstituée est isotonique et peut être diluée à un volume de 50 ml ou davantage de solution physiologique ou de glucose à 5% pour être administrée sous forme de perfusion, ou peut être administrée directement en injection intraveineuse (bolus).

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026