

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Simulect® 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung
 Simulect® 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Basiliximab*.

Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 4 mg Basiliximab.

* rekombinanter murin-/human-chimärer monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen die Interleukin-2-Rezeptor- α -Kette (CD25-Antigen), hergestellt in einer Maus-Myelom-Zelllinie mittels rekombinanter DNS-Technologie

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Simulect 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Weißes Pulver

Simulect 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Simulect wird angewendet zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener *De-novo*-Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern (1 bis 17 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2) in Kombination mit einer auf Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden basierenden Immunsuppression bei Patienten mit weniger als 80 % lymphozytotoxischen Antikörpern oder im Rahmen einer immunsuppressiven Dauerbehandlung mittels einer Tripeltherapie, bestehend aus Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Corticosteroiden und entweder Azathioprin oder Mycophenolatmofetil.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Simulect sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung mit dem Einsatz von Immunsuppressiva nach Organtransplantationen haben. Die Anwendung von Simulect sollte unter qualifizierter medizinischer Aufsicht erfolgen.

Simulect **darf nicht** gegeben werden, bevor absolut sichergestellt ist, dass der Patient das Transplantat und eine begleitende Immunsuppression erhalten wird.

Simulect wird in Kombination mit einer auf Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden basierenden Immunsuppression eingesetzt. Es kann innerhalb einer

auf Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden basierenden immunsuppressiven Tripeltherapie eingesetzt werden, die entweder Azathioprin oder Mycophenolatmofetil enthält.

Dosierung

Erwachsene

Die Gesamtdosis beträgt normalerweise 40 mg, aufgeteilt in zwei Einzelgaben von jeweils 20 mg.

Die erste Dosis zu 20 mg sollte innerhalb von 2 Stunden vor der Transplantation verabreicht werden. Die zweite 20-mg-Dosis sollte 4 Tage nach der Transplantation verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte nicht gegeben werden, wenn eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen Simulect oder postoperative Komplikationen, z. B. ein Verlust des Transplantats, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (1 – 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten, die weniger als 35 kg wiegen, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg, aufgeteilt in zwei Einzeldosen von jeweils 10 mg. Bei pädiatrischen Patienten, die 35 kg oder mehr wiegen, entspricht die empfohlene Dosierung derjenigen für Erwachsene, d. h. einer Gesamtdosis von 40 mg, aufgeteilt in zwei Einzeldosen von jeweils 20 mg.

Die erste Dosis sollte innerhalb von 2 Stunden vor der Transplantation verabreicht werden, die zweite Dosis 4 Tage nach der Transplantation. Die zweite Dosis sollte nicht gegeben werden, wenn eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen Simulect oder postoperative Komplikationen, z. B. ein Verlust des Transplantats, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Simulect bei älteren Menschen vor, allerdings gibt es keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

Art der Anwendung

Rekonstituiertes Simulect kann als intravenöse Bolusinjektion oder als intravenöse Infusion über eine Dauer von 20–30 Minuten gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Die Verabreichung von Simulect an Patienten darf nur in Zentren erfolgen, die sowohl in technischer als auch personeller Hinsicht über eine entsprechende Laborausstattung und medizinische Möglichkeiten zur Versorgung verfügen, einschließlich der Medikamente zur Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen.

Immunsuppressive Therapieregime, einschließlich Kombinationen von Arzneimitteln, vergrößern die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, letaler Infektionen und Sepsis, mit steigendem Risiko bei einer vollständigen Immunsuppression.

Simulect **darf nicht** gegeben werden, bevor absolut sichergestellt ist, dass der Patient das Transplantat und eine begleitende Immunsuppression erhalten wird.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere akute (innerhalb von weniger als 24 Stunden) Überempfindlichkeitsreaktionen wurden sowohl bei Erstanwendung von Simulect als auch bei erneuter Anwendung während eines weiteren Behandlungszyklus beobachtet. Diese beinhalteten anaphylaktoide Reaktionen wie z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Niesen, keuchender Atem, Hypotension, Tachykardie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Lungenödem, Herzversagen, respiratorische Insuffizienz und Capillary-Leak-Syndrom. Wenn eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Behandlung mit Simulect auf Dauer abgebrochen werden und es darf keine weitere Applikation vorgenommen werden. Vorsicht ist angezeigt bei Patienten, die zuvor mit Simulect behandelt worden sind und denen erneut Simulect während eines weiteren Behandlungszyklus verabreicht wird. Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass bei einer Subgruppe von Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht. Dies sind Patienten, bei denen nach einer Erstanwendung von Simulect die begleitende Immunsuppression vorzeitig beendet wurde, bedingt z. B. durch eine vorbereitete, aber anschließend nicht durchgeführte Transplantation oder einen frühen Verlust des Transplantats. Bei einigen dieser Patienten, denen Simulect bei einer nachfolgenden Transplantation wieder verabreicht wurde, traten akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf.

Neoplasien und Infektionen

Transplantierte Patienten unter Behandlungen mit Immunsuppressiva, einschließlich Kombinationen mit oder ohne Basiliximab, haben ein erhöhtes Risiko, eine lymphoproliferative Erkrankung (LPD) (z. B. Lymphom) zu bekommen. Ebenfalls besteht für diese Patienten ein erhöhtes Risiko einer Infektionserkrankung (z. B. Zytomegalie-Virus-Infektion [CMV], BK-Virus). In klinischen Studien war die Inzidenz opportunistischer Infektionen bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung mit oder ohne Simulect erhielten, vergleichbar. Bei einer gepoolten Analyse von zwei Fünf-Jahres-Verlaufsstudien wurden keine Unterschiede in der Inzidenz maligner Erkrankungen und LPDs zwischen immunsuppressiven Behandlungs-

schemata mit oder ohne Kombination mit Basiliximab gefunden (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Es sind keine Daten zu der Wirksamkeit von Lebendimpfstoffen und Totimpfstoffen oder Daten zur Übertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Simulect erhalten, verfügbar. Dennoch werden Lebendimpfstoffe bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen. Deshalb sollte die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Simulect behandelt werden, vermieden werden. Totimpfstoffe können immunsupprimierten Patienten verabreicht werden; allerdings kann das Impfansprechen vom Grad der Immunsuppression abhängen und folglich kann die Impfung während der Behandlung mit Simulect weniger wirksam sein.

Anwendung in der Herztransplantation

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Simulect zur Prophylaxe der akuten Abstoßung bei Empfängern von anderen allogenen Organtransplantaten als der Niere wurden nicht nachgewiesen. In mehreren kleinen klinischen Studien bei Herz-Transplantat-Empfängern wurden mit Simulect häufiger schwerwiegende kardiale unerwünschte Ereignisse wie Herzstillstand (2,2%), Vorhofflattern (1,9%) und Herzklopfen (1,4%) berichtet als mit anderen Induktionstherapien.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Basiliximab ein Immunglobulin ist, sind keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Zusätzlich zu Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Corticosteroiden, Azathioprin und Mycophenolatmofetil wurden während der klinischen Studien weitere Arzneimittel als Begleitmedikation gegeben, die routinemäßig bei Organtransplantationen verabreicht werden, ohne dass eine Zunahme an Nebenwirkungen in der Simulect-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe auftrat. Diese Begleitmedikation beinhaltete systemische antivirale, antibakterielle und antimykotische Arzneimittel, Analgetika, Antihypertensiva wie Betablocker oder Calcium-Kanal-Blocker und Diuretika.

Über humane Anti-Maus-Antikörperreaktionen (HAMA) wurde in einer klinischen Studie an 172 mit Basiliximab behandelten Patienten berichtet; ein Bezug zur klinischen Verträglichkeit lag nicht vor. Die Häufigkeit betrug 2 von 138 bei Patienten, die nicht mit Muromonab-CD3 (OKT 3) behandelt wurden, und 4 von 34 bei Patienten, die begleitend Muromonab-CD3 erhielten. Die Anwendung von Basiliximab schließt eine anschließende

Verabreichung von murinen Anti-Lymphozyten-Antikörperzubereitungen nicht aus.

In den ursprünglichen Phase-III-Studien trat während der ersten 3 Monate nach der Transplantation bei 14 % der Patienten in der Basiliximab-Gruppe und bei 27 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine akute Abstoßungsreaktion auf, die mittels Antikörper-Behandlung (OKT 3 oder Antithymozyten-Globulin/Antilymphozyten-Globulin [ATG/ALG]) behandelt wurde, ohne dass eine Zunahme der Nebenwirkungen oder Infektionen in der Basiliximab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe auftrat.

Die Anwendung von Basiliximab in Kombination mit einem Tripeltherapie-Schema, das entweder Azathioprin oder Mycophenolatmofetil beinhaltete, wurde in drei klinischen Studien untersucht. Die Gesamtkörper-Clearance von Basiliximab wurde im Mittel um 22 % reduziert, wenn Azathioprin zusätzlich zu einem Behandlungsschema gegeben wurde, das aus Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden bestand. Die Gesamtkörper-Clearance von Basiliximab wurde im Mittel um 51 % reduziert, wenn Mycophenolatmofetil zusätzlich zu einem Behandlungsschema gegeben wurde, das aus Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden bestand. Durch die Verwendung von Basiliximab im Rahmen eines Tripeltherapie-Schemas, das Azathioprin oder Mycophenolatmofetil enthielt, wurden die Nebenwirkungen oder die Infektionen in der Basiliximab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht gesteigert (siehe Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Simulect ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Basiliximab hat immunsuppressive Wirkungen, die im Hinblick auf den Verlauf der Schwangerschaft und den Säugling, der über die Muttermilch Basiliximab aufnehmen kann, eine potenzielle Gefährdung darstellen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 16 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Es sind keine Daten aus der Anwendung an Tieren oder Menschen hinsichtlich des Übertritts von Basiliximab in die Muttermilch vorhanden. Aufgrund des IgG₁-Charakters von Basiliximab sollte jedoch von einem Übertritt in die Muttermilch ausgegangen werden. Stillen muss deshalb vermieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Simulect hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Basiliximab wurde in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei nierentransplantierten Patienten als Induktionsbehandlung in Kombination mit den folgenden immunsuppressiven Behandlungsschemata untersucht: Ciclosporin (in Form

der Mikroemulsion) und Corticosteroiden in zwei Studien (346 und 380 Patienten), Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Azathioprin und Corticosteroiden in einer Studie (340 Patienten) und Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Mycophenolatmofetil und Corticosteroiden in einer weiteren Studie (123 Patienten). Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten resultieren aus einer offenen Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik an nierentransplantierten Patienten (41 Patienten).

Häufigkeit der Nebenwirkungen: Das Nebenwirkungsspektrum von 590 Patienten, die in den oben genannten vier placebokontrollierten klinischen Studien mit der für Basiliximab empfohlenen Dosis behandelt wurden, war vergleichbar mit dem der 595 Patienten, die Placebo erhielten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamthäufigkeit von mit der Behandlung in Verbindung stehenden Nebenwirkungen, bezogen auf alle Patienten in den einzelnen Studien zwischen der Basiliximab- (7,1 % – 40 %) und der Placebo-Gruppe (7,6 % – 39 %).

Erwachsene Patienten

Am häufigsten (> 20 %) wurde nach Dual- oder Tripeltherapie in beiden Behandlungsgruppen (Basiliximab vs. Placebo) über Obstipation, Harnwegsinfektion, Schmerzen, Nausea, periphere Ödeme, Hypertonie, Anämie, Kopfschmerzen, Hyperkaliämie, Hypercholesterinämie, postoperative Komplikationen mit der Operationswunde, Gewichtszunahme, erhöhtes Serumkreatinin, Hypophosphatämie, Diarrhö und Infektionen der oberen Atemwege berichtet.

Kinder und Jugendliche

Am häufigsten (> 20 %) wurde nach Dualtherapie in beiden Gruppen (< 35 kg vs. ≥ 35 kg Körpergewicht) über eine Infektion der Harnwege, Hypertrichose, Rhinitis, Fieber, Hypertonie, Infektionen der oberen Atemwege, Virusinfektionen, Sepsis und Obstipation berichtet.

Häufigkeit maligner Neoplasmen: Die Gesamthäufigkeit maligner Erkrankungen bezogen auf alle Patienten in den einzelnen Studien war vergleichbar in der Basiliximab-Gruppe und in den Kontrollgruppen. Insgesamt traten Lymphome/lymphoproliferative Erkrankungen bei 0,1 % der Patienten (1/701) in der Basiliximab-Gruppe im Vergleich zu 0,3 % der mit Placebo behandelten Patienten (2/595) auf, beide in Kombinationen mit immunsuppressiven Dual- und Tripeltherapien. Über andere maligne Erkrankungen wurde bei 1,0 % der Patienten (7/701) in der Basiliximab-Gruppe gegenüber 1,2 % (7/595) bei den mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In einer gepoolten Analyse von zwei Verlaufsstudien mit einer Dauer von 5 Jahren war die Häufigkeit von LPDs und Krebserkrankungen mit 7 % (21/295) unter Basiliximab und 7 % (21/291) unter Placebo identisch (siehe Abschnitt 4.4).

Häufigkeit von Infektionserkrankungen: Die Gesamthäufigkeit und das Profil von viralen, bakteriellen und Pilzinfektionen war vergleichbar bei Patienten, die mit Basiliximab oder Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Dual- oder Tripeltherapie behandelt wurden. Die Gesamthäufigkeit von

Infektionen lag bei 75,9 % bzw. 75,6 %, die der schweren Infektionen bei 26,1 % bzw. 24,8 % in der Basiliximab- bzw. der Placebo-Gruppe. Nach Dual- oder Tripeltherapie war die Häufigkeit von CMV (Zytomegalievirus)-Infektionen in beiden Gruppen vergleichbar (14,6 % vs. 17,3 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeit und die Ursachen der Todesfälle nach Dual- oder Tripeltherapie waren in der Basiliximab-Gruppe (2,9 %) und in der Placebo-Gruppe (2,6 %) vergleichbar. Infektionen waren in beiden Behandlungsgruppen die häufigste Todesursache (Basiliximab = 1,3 %, Placebo = 1,4 %). In einer gepoolten Analyse von zwei Verlaufsstudien mit einer Dauer von 5 Jahren blieben die Häufigkeit und die Ursache der Todesfälle in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Basiliximab = 15 %, Placebo = 11 %), wobei kardiale Erkrankungen wie Herzversagen und Myokardinfarkt die häufigste Todesursache waren (Basiliximab = 5 %, Placebo = 4 %).

Auflistung von Nebenwirkungen aus Spontanberichten nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden auf Grundlage von Spontanberichten nach Markteinführung identifiziert und sind nach Organsystemklassen gegliedert. Es handelt sich hierbei um freiwillige Berichte über Nebenwirkungen bezogen auf eine Population unbekannter Größe, daher ist es nicht immer möglich, verlässlich ihre Häufigkeit abzuschätzen.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeit/anaphylaktoide Reaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Niesen, keuchender Atem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Lungenödem, Herzversagen, Hypotension, Tachykardie, respiratorische Insuffizienz, Capillary-Leak-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Cytokine-Release-Syndrom.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 770, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Basiliximab wurde in klinischen Studien am Menschen als Einzeldosis bis zu 60 mg und als Mehrfachdosis bis zu 150 mg über 24 Tage verabreicht, ohne dass unerwünschte akute Effekte auftraten.

Bezüglich Informationen zur präklinischen Toxikologie siehe Abschnitt 5.3.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC02

Wirkmechanismus

Basiliximab ist ein chimärer monoklonaler human-muriner Antikörper (IgG₁), der gegen die α -Kette (CD25-Antigen) des Interleukin-2-Rezeptors gerichtet ist, die auf der Oberfläche von T-Lymphozyten nach Antigenstimulation exprimiert wird. Basiliximab bindet mit hoher Affinität (K_D-Wert 0,1 nM) spezifisch an das CD25-Antigen von aktivierten T-Lymphozyten, die den hoch affinen Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R) exprimieren, und verhindert damit die Bindung von Interleukin-2, dem Schlüsselsignal für die T-Zell-Proliferation bei der zellulären Immunantwort innerhalb der Transplantatabstoßung. Eine vollständige und dauerhafte Blockade des Interleukin-2-Rezeptors ist gewährleistet, solange der Serumspiegel von Basiliximab über 0,2 µg/ml liegt (normalerweise für bis zu 4–6 Wochen nach der Verabreichung). Wenn die Konzentration unter diesen Wert fällt, geht die Expression des CD25-Antigens innerhalb von 1–2 Wochen auf Werte vor der Therapie zurück. Basiliximab verursacht keine Myelosuppression.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Basiliximab in der Prophylaxe von Organabstoßungen bei der *De-novo*-Nierentransplantation wurde in doppelblinden, placebokontrollierten Studien nachgewiesen. Die Ergebnisse von zwei pivotalen multizentrischen Studien (insgesamt 722 Patienten) von jeweils 12-monatiger Dauer, in denen Basiliximab mit Placebo verglichen wurde, zeigen, dass Basiliximab bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen sowohl 6 (31 % vs. 45 %, $p < 0,001$) als auch 12 (33 % vs. 48 %, $p < 0,001$) Monate nach der Transplantation signifikant reduziert. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen mit Basiliximab und mit Placebo behandelten Patienten bezüglich des Transplantat-Überlebens nach 6 und 12 Monaten (32 Transplantatverluste unter Basiliximab (9 %) und 37 Transplantatverluste unter Placebo (10 %) nach 12 Monaten). Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war bei Patienten, die Basiliximab und ein immunsuppressives Behandlungsschema mit drei Präparaten erhielten, wesentlich geringer.

Ergebnisse aus zwei multizentrischen, doppelblinden Studien, in denen Simulect mit Placebo (insgesamt 463 Patienten) verglichen wurde, zeigen, dass Basiliximab die Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb von 6 Monaten nach der Transplantation signifikant reduziert, wenn es zusammen mit Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Corticosteroiden und Entweder Azathioprin (21 % vs. 35 %) oder Mycophenolatmofetil (15 % vs. 27 %) gegeben wird. Bei 6 % der mit Basiliximab behandelten Patienten und bei 10 % der mit Placebo behandelten Patienten kam es innerhalb von 6 Monaten zum Transplantatverlust. Das Nebenwirkungsprofil blieb vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In einer gepoolten Analyse von zwei offenen Verlaufsstudien mit einer Dauer von 5 Jahren (insgesamt 586 Patienten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungsgruppen mit Basiliximab und Placebo hinsichtlich der kombinierten Transplantat- und Patienten-Überlebensraten. Verlaufsstudien zeigten ebenfalls, dass bei Patienten, bei denen im ersten Jahr nach der Transplantation eine akute Abstoßungsreaktion auftrat, während der 5-Jahres-Follow-up-Periode mehr Transplantatverluste und Todesfälle vorkamen als bei Patienten, bei denen keine Abstoßungsreaktion auftrat. Diese Ereignisse wurden durch Basiliximab nicht beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Basiliximab wurde in zwei pädiatrischen Studien untersucht.

Basiliximab wurde zusammen mit Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Steroiden in einer Studie ohne Kontrollgruppe bei 41 *de-novo*-nierentransplantierten pädiatrischen Patienten eingesetzt. Akute Abstoßung trat bei 14,6 % der Patienten bis 6 Monate und bei 24,3 % der Patienten bis 12 Monate nach der Transplantation auf. Insgesamt stimmt das Nebenwirkungsprofil mit der allgemeinen klinischen Erfahrung bei nierentransplantierten Kindern und mit dem Profil in den kontrollierten Studien mit transplantierten Erwachsenen überein.

In einer 12-monatigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie wurde Basiliximab in Kombination mit Ciclosporin (Mikroemulsion), Mycophenolatmofetil und Steroiden bei pädiatrischen Nierentransplantierten untersucht. Das Hauptziel dieser Studie war, die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber der Behandlung mit Ciclosporin (Mikroemulsion), Mycophenolatmofetil und Steroiden bei der Verhinderung der akuten Abstoßung zu zeigen. Von 202 Patienten wurden 104 in die Basiliximab-Gruppe und 98 in die Placebo-Gruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt, die Zeitdauer bis zur ersten Biopsie-gesicherten akuten Abstoßung (BPAR) oder Therapieversagen, definiert als Verlust des Transplantats, Tod oder vermutete Abstoßung innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation, traten bei 16,7 % der Basiliximab-Patienten und bei 21,7 % der Placebo-Patienten auf. Wurden Grenzfälle von Borderline-Abstoßungen in den primären Endpunkt mit eingeschlossen, betragen die Werte 26,0 % bzw. 23,9 %, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen der mit Basiliximab und Placebo behandelten Gruppe (HR: 1,04, 90%-KI: [0,64; 1,68]). Die Raten einer BPAR waren 9,4 % in der Basiliximab-Gruppe und 17,4 % in der Placebo-Gruppe (HR: 0,50, 90%-KI: [0,25; 0,99]). Bei Einschluss der Grenzfälle von Borderline-Abstoßungen betragen die Werte 20,8 % bzw. 19,6 % (HR: 1,01, 90%-KI: [0,59; 1,72]). Insgesamt waren die Sicherheitsprofile der beiden Gruppen ähnlich. Inzidenzraten und Muster der Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und entsprachen denen der Behandlungsschemata und der Grunderkrankungen.

Immunogenität

Von 339 nierentransplantierten Patienten, die mit Basiliximab behandelt und auf anti-idiotypische Antikörper untersucht wurden,

entwickelten vier (1,2 %) eine derartige Antikörperreaktion. In einer klinischen Studie an 172 mit Basiliximab behandelten Patienten betrug die Häufigkeit von humanen Anti-Maus-Antikörperreaktionen (HAMA) bei nierentransplantierten Patienten 2 von 138 bei nicht mit Muromonab-CD3 behandelten Patienten und 4 von 34 bei Patienten, die begleitend Muromonab-CD3 erhielten. Die vorhandenen klinischen Ergebnisse zur Anwendung von Muromonab-CD3 bei zuvor mit Basiliximab behandelten Patienten deuten darauf hin, dass eine anschließende Verabreichung von Muromonab-CD3 oder anderen murinen Anti-Lymphozyten-Antikörperzubereitungen nicht ausgeschlossen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Pharmakokinetische Studien mit Einzel- und Mehrfach-Dosierung wurden bei erwachsenen Patienten durchgeführt, die sich einer Nierentransplantation unterzogen hatten. Die kumulativen Dosen variierten zwischen 20 und 60 mg. Die maximale Konzentration im Serum nach intravenöser Infusion von 20 mg über 30 Minuten betrug $7,1 \pm 5,1$ mg/l. C_{max} und die AUC stiegen zwischen 20 bis 60 mg, dem untersuchten Bereich einer Einzeldosis, proportional mit der Dosis an. Das Verteilungsvolumen im Steady State betrug $8,6 \pm 4,1$ l. Das Ausmaß und der Grad der Verteilung in den verschiedenen Kompartimenten wurden noch nicht vollständig untersucht. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Geweben haben gezeigt, dass Basiliximab nur an aktivierte Lymphozyten und Makrophagen/Monozyten bindet. Die terminale Halbwertszeit betrug $7,2 \pm 3,2$ Tage. Die Gesamtkörper-Clearance betrug 41 ± 19 ml/ Stunde.

Es konnte kein klinisch relevanter Einfluss von Körpergewicht oder Geschlecht auf Verteilungsvolumen oder Clearance bei erwachsenen Patienten beobachtet werden. Die Eliminations-Halbwertszeit wurde weder durch Alter, Geschlecht oder Rassenzugehörigkeit beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Basiliximab wurde an 39 *de-novo*-nierentransplantierten pädiatrischen Patienten untersucht. Bei Säuglingen und Kindern (Alter 1 bis 11 Jahre, $n = 25$), betrug das Verteilungsvolumen im Steady State $4,8 \pm 2,1$ l, die Halbwertszeit $9,5 \pm 4,5$ Tage und die Clearance 17 ± 6 ml/ Stunde. Verteilungsvolumen und Clearance sind im Vergleich zu erwachsenen nierentransplantierten Patienten um etwa 50 % reduziert. Die Dispositionsparameter wurden weder durch Alter (1–11 Jahre), Körpergewicht (9–37 kg) noch durch Körperoberfläche ($0,44 - 1,20$ m²) in dieser Altersgruppe in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst. Bei Jugendlichen (Alter 12 bis 16 Jahre, $n = 14$), betrug das Verteilungsvolumen im Steady State $7,8 \pm 5,1$ l, die Halbwertszeit $9,1 \pm 3,9$ Tage und die Clearance 31 ± 19 ml/ Stunde. Die Disposition bei Jugendlichen ist vergleichbar mit erwachsenen nierentransplantierten Patienten. An 13 Patienten wurde die Beziehung zwischen Serumkonzentration und Rezeptorsättigung untersucht. Es ergab sich eine vergleichbare Beziehung,

wie sie bei erwachsenen nierentransplantierten Patienten charakterisiert wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Rhesusaffen, die intravenöse Dosen von entweder bis zu 5 mg/kg Basiliximab 4 Wochen lang zweimal wöchentlich mit einer anschließenden 8-wöchigen Erholungsphase oder 24 mg/kg wöchentlich für 39 Wochen mit einer anschließenden 13-wöchigen Erholungsphase erhielten, wurde keine Toxizität beobachtet. Bei der 39-Wochen-Studie führte die höchste Dosis zu einer etwa 1000-fach höheren systemischen Exposition (AUC), als sie bei Patienten mit der empfohlenen Dosierung beobachtet wurde, die gleichzeitig eine immunsuppressive Therapie erhielten.

Es wurde keine Toxizität an Muttertieren, keine Embryotoxizität oder Teratogenität bei Cynomolgusaffen beobachtet, denen während der Organogenese Injektionen von bis zu 5 mg/kg Basiliximab zweimal wöchentlich verabreicht worden waren.

In vitro wurde kein mutagenes Potenzial beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Simulect 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Pulver

Kaliumdihydrogenphosphat
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat
Natriumchlorid
Saccharose
Mannitol (E421)
Glycin

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

Simulect 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Kaliumdihydrogenphosphat
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat
Natriumchlorid
Saccharose
Mannitol (E421)
Glycin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Rekonstitution wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C oder für 4 Stunden bei Raumtemperatur belegt (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Simulect 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Pulver

Durchstechflasche aus farblosem Glas, Typ I, grauer Butylgummi-Stopfen, der mit einem Fluorpolymerfilm beschichtet ist und durch eine Aluminiumbördelkappe gehalten wird, sowie eine blaue Schutzkappe aus Polypropylen. Die Durchstechflasche enthält 20 mg Basiliximab als Pulver für eine Lösung zur Injektion oder Infusion.

Lösungsmittel

Ampulle aus farblosem Glas, Typ I, mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

Simulect ist auch in Durchstechflaschen mit 10 mg Basiliximab erhältlich.

Simulect 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Durchstechflasche aus farblosem Glas, Typ I, grauer Butylgummi-Stopfen, der mit einem Fluorpolymerfilm beschichtet ist und durch eine Aluminiumbördelkappe gehalten wird, sowie eine blaue Schutzkappe aus Polypropylen. Die Durchstechflasche enthält 20 mg Basiliximab als Pulver für eine Lösung zur Injektion oder Infusion.

Simulect ist auch in Durchstechflaschen mit 10 mg Basiliximab erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Simulect 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Rekonstitution

Zur Herstellung der Lösung zur Infusion/Injektion werden unter aseptischen Bedingungen 5 ml Wasser für Injektionszwecke aus der beiliegenden 5-ml-Ampulle entnommen und unter aseptischen Bedingungen dem Pulver in der Durchstechflasche hinzugefügt. Zum Auflösen des Pulvers die Durchstechflasche leicht schütteln, Schaumbildung vermeiden. Es wird empfohlen, die farblose, klare bis opaleszierende Lösung sofort nach Rekonstitution zu verwenden. Rekonstituierte Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Schwebstoffe untersucht werden. Bei fremdartigen Partikeln die Lösung nicht verwenden. Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Rekonstitution wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 4 Stunden bei Raumtemperatur belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar verabreicht werden. Wird das Arzneimittel nicht unmittelbar verabreicht, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen verantwortlich.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht innerhalb von 24 Stunden verwendet wurde, muss sie verworfen werden.

Die gebrauchsfertige Lösung ist isotonisch und kann als Bolusinjektion gegeben oder zur Infusion auf ein Volumen von 50 ml oder mehr mit isotonischer Kochsalzlösung oder Dextroselösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden.

Da keine Daten zur Kompatibilität von Simulect mit anderen Arzneimitteln zur intravenösen Verabreichung vorhanden sind, soll Simulect nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und immer über einen separaten Infusionsschlauch verabreicht werden.

Die Kompatibilität mit einer Reihe von Infusionssets wurde überprüft.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Simulect 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Rekonstitution

Zur Herstellung der Lösung zur Infusion/Injektion werden 5 ml Wasser für Injektionszwecke, dessen Qualität dem Europäischen Arzneibuch entspricht und keine Zusätze enthält, unter aseptischen Bedingungen dem Pulver in der Durchstechflasche hinzugefügt. Zum Auflösen des Pulvers die Durchstechflasche leicht schütteln, Schaumbildung vermeiden. Es wird empfohlen, die farblose, klare bis opaleszierende Lösung sofort nach Rekonstitution zu verwenden. Rekonstituierte Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Schwebstoffe untersucht werden. Bei fremdartigen Partikeln die Lösung nicht verwenden. Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Rekonstitution wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 4 Stunden bei Raumtemperatur belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar verabreicht werden. Wird das Arzneimittel nicht unmittelbar verabreicht, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen verantwortlich.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht innerhalb von 24 Stunden verwendet wurde, muss sie verworfen werden.

Die gebrauchsfertige Lösung ist isotonisch und kann als Bolusinjektion gegeben oder zur Infusion auf ein Volumen von 50 ml oder mehr mit isotonischer Kochsalzlösung oder Dextroselösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden.

Da keine Daten zur Kompatibilität von Simulect mit anderen Arzneimitteln zur intravenösen Verabreichung vorhanden sind, soll Simulect nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und immer über einen separaten Infusionsschlauch verabreicht werden.

Die Kompatibilität mit einer Reihe von Infusionssets wurde überprüft.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Simulect 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

EU/1/98/084/001

Simulect 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

EU/1/98/084/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Oktober 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

