

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simulect 20 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 20 mg di basiliximab\*.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 4 mg di basiliximab.

\* anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ricombinante diretto contro la catena  $\alpha$  del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), prodotto in una linea cellulare di mieloma murino con tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere bianca

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Simulect è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti e pediatrici (1-17 anni) sottoposti a trapianto renale allogeneico *de novo* (vedere paragrafo 4.2). Deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Simulect deve essere prescritto solo da medici con esperienza nell'utilizzo di terapie immunosoppressive conseguenti a trapianto d'organo. Simulect deve essere somministrato sotto stretto controllo di personale medico qualificato.

Simulect **non deve** essere somministrato se non é assolutamente certo che il paziente riceverà il trapianto e la concomitante immunosoppressione.

Simulect deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi. Può essere usato secondo uno schema terapeutico immunosoppressivo in triplice terapia a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi comprendente azatioprina o micofenolato mofetile.

## Posologia

### Adulti

La dose totale raccomandata è di 40 mg, suddivisa in due somministrazioni da 20 mg ciascuna.

La prima dose da 20 mg deve essere somministrata nelle 2 ore precedenti l'intervento chirurgico. La seconda dose da 20 mg deve essere somministrata 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose deve essere sospesa in caso di una reazione di ipersensibilità grave a Simulect o di complicanze post-operatorie come nel caso di fallimento del trapianto (vedere paragrafo 4.4).

### Bambini e adolescenti (1–17 anni)

La dose totale raccomandata in pazienti pediatrici con peso inferiore a 35 kg è di 20 mg, suddivisa in due somministrazioni da 10 mg ciascuna. Nei pazienti pediatrici con peso pari a 35 kg o superiore, la dose totale raccomandata è uguale a quella dell'adulto, cioè una dose totale di 40 mg, suddivisa in due somministrazioni da 20 mg ciascuna.

La prima dose deve essere somministrata nelle 2 ore precedenti l'intervento chirurgico, la seconda dose 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose non deve essere somministrata in caso di una reazione di ipersensibilità grave a Simulect o di complicanze post-operatorie, come nel caso di fallimento del trapianto (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani ( $\geq 65$ anni)

Sebbene i dati relativi all'uso di Simulect negli anziani siano limitati, non ci sono elementi che suggeriscano l'impiego nei pazienti anziani di un dosaggio diverso rispetto a quello degli adulti.

### Modo di somministrazione

Dopo la ricostituzione, Simulect può essere somministrato sia per iniezione endovenosa in bolo sia per infusione endovenosa della durata di 20–30 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

I pazienti in terapia con Simulect devono essere trattati in strutture che dispongano di personale adeguato e siano dotate di sufficienti laboratori e risorse mediche di supporto, compresi i farmaci necessari per il trattamento di reazioni di ipersensibilità gravi.

Lo schema immunosoppressivo che prevede la combinazione di farmaci aumenta la sensibilità alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche, le infezioni fatali e la sepsi; il rischio aumenta al raggiungimento del carico di immunosoppressione totale.

Simulect **non deve** essere somministrato se non è assolutamente certo che il paziente riceverà il trapianto e la concomitante immunosoppressione.

## Reazioni di ipersensibilità

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità gravi a Simulect (entro le 24 ore dalla somministrazione) sia nel caso di esposizione iniziale al prodotto sia nel caso di nuovo trattamento successivo ad un ciclo di terapia. Queste reazioni di tipo anafilattoide includevano rash, orticaria, prurito, starnuti, sibili respiratori, ipotensione, tachicardia, dispnea, broncospasmo, edema polmonare, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria e sindrome da rottura dei capillari. Se dovesse manifestarsi una reazione grave di ipersensibilità, la terapia con Simulect deve essere permanentemente interrotta e nessun'altra dose somministrata. Deve essere prestata cautela qualora i pazienti trattati in precedenza con Simulect vengano nuovamente sottoposti a trattamento con questo medicinale. Esistono evidenze consolidate che un sottogruppo di pazienti sia maggiormente a rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità. Si tratta di pazienti nei quali, dopo la prima somministrazione di Simulect, la terapia immunosoppressiva concomitante è stata interrotta prematuramente a causa, per esempio, di mancato trapianto o di precoce perdita dell'organo. In alcuni di questi pazienti sono state osservate reazioni di ipersensibilità acuta a seguito di ulteriore somministrazione di Simulect per un successivo trapianto.

## Tumori ed infezioni

I pazienti trapiantati in trattamento con schemi terapeutici immunosoppressivi che comprendono combinazioni con o senza basiliximab sono maggiormente a rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi (LPDs) (come linfomi) e infezioni opportunistiche (come citomegalovirus, [CMV], BK virus). Negli studi clinici, l'incidenza di infezioni opportunistiche in pazienti che utilizzavano regimi immunosoppressivi con o senza Simulect è stata simile. Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni, non sono emerse differenze nell'incidenza di tumori maligni e di LPDs tra schemi terapeutici immunosoppressivi con o senza combinazione di basiliximab (vedere paragrafo 4.8).

## Vaccinazione

Non sono disponibili dati sugli effetti delle vaccinazioni con ceppi vivi e inattivi o sulla trasmissione di infezione da vaccini vivi in pazienti che hanno ricevuto Simulect. Comunque, i vaccini vivi non sono raccomandati per pazienti immunosoppressi. L'uso di vaccini vivi attenuati deve quindi essere evitato in pazienti trattati con Simulect. I vaccini inattivati possono essere somministrati a pazienti immunosoppressi, tuttavia, la risposta al vaccino può dipendere dal grado di immunosoppressione, quindi la vaccinazione durante il trattamento con Simulect può essere meno efficace.

## Uso nel trapianto di cuore

Non è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza di Simulect per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido allogenico diverso dal rene. In numerosi studi clinici di piccole dimensioni, in pazienti sottoposti a trapianto di cuore sono stati riportati eventi avversi cardiaci gravi, come arresto cardiaco (2,2%), flutter atriale (1,9%) e palpitazioni (1,4%), più frequentemente con Simulect rispetto ad altri agenti induttori.

## Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per fiala, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Poiché basiliximab è un'immunoglobulina, non sono attese interazioni metaboliche con altri farmaci.

Negli studi clinici sono stati somministrati, oltre alla ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi, azatioprina e micofenolato mofetile, altri farmaci utilizzati abitualmente nei trapianti d'organo senza che si sia osservato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi. Questi farmaci somministrati contemporaneamente comprendono antivirali per uso sistemico, antibatterici e antimicotici per uso sistemico, analgesici, antiipertensivi come ad esempio beta-bloccanti o calcio-antagonisti e diuretici.

In uno studio clinico su 172 pazienti trattati con basiliximab sono state riportate risposte anticorpali anti-murine (HAMA) che non hanno valore significativo di tollerabilità clinica. L'incidenza è stata di 2 pazienti su 138 che non hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3 (OKT3) e di 4 pazienti su 34 che hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3. L'uso di basiliximab non preclude il successivo trattamento con preparati a base di anticorpi antilinfocitari di origine murina.

Negli studi clinici di fase III, durante i primi 3 mesi dopo il trapianto, il 14% dei pazienti del gruppo trattato con basiliximab e il 27% dei pazienti del gruppo trattato con placebo hanno avuto un episodio di rigetto acuto trattato con una terapia a base di anticorpi (OKT3 o globulina antitimocitica/globulina antilinfocitica [ATG/ALG]) senza alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con basiliximab rispetto al gruppo trattato con placebo.

L'uso di basiliximab in associazione con un triplice regime terapeutico comprendente anche azatioprina o micofenolato mofetile è stato valutato in tre studi clinici. La clearance totale di basiliximab è risultata ridotta in media del 22% quando al regime terapeutico a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi è aggiunta azatioprina. La clearance totale di basiliximab è risultata ridotta in media del 51% quando al regime terapeutico a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi è aggiunto micofenolato mofetile. L'uso di basiliximab in un triplice regime terapeutico che include azatioprina o micofenolato mofetile non ha comportato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con basiliximab rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Simulect è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Basiliximab possiede effetti immunosoppressivi potenzialmente pericolosi durante la gestazione e nel lattante esposto al basiliximab escreto nel latte materno. Le donne in età fertile devono far uso di un contraccettivo efficace durante (e fino a 16 settimane dopo) il trattamento.

Non sono disponibili dati nell'animale o sull'uomo riguardanti l'escrezione di basiliximab nel latte materno. Comunque, sulla base della natura di basiliximab come immunoglobulina IgG<sub>1</sub>, si può prevederne l'escrezione nel latte materno. Quindi, l'allattamento deve essere evitato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Simulect non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Basiliximab è stato sperimentato in quattro studi clinici randomizzati, doppio cieco, controllati verso placebo, in pazienti sottoposti a trapianto renale come terapia di induzione in combinazione con i seguenti schemi immunosoppressivi: ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi in due studi (346 e 380 pazienti), ciclosporina in microemulsione, azatioprina e corticosteroidi in uno studio (340 pazienti); e ciclosporina in microemulsione, micofenolato mofetile e corticosteroidi in un altro studio (123 pazienti). I dati sulla sicurezza del prodotto nei pazienti pediatrici sono stati ottenuti da uno studio clinico di farmacocinetica e farmacodinamica, in aperto, in pazienti sottoposti a trapianto renale (41 pazienti).

*Incidenza di eventi avversi:* Nei quattro studi clinici controllati verso placebo sopra riportati, il quadro degli eventi avversi nei 590 pazienti trattati con la dose raccomandata di basiliximab è risultato paragonabile rispetto a quello osservato nei 595 pazienti trattati con placebo. L'incidenza complessiva degli eventi avversi correlati al trattamento in tutti i pazienti che hanno partecipato agli studi non è stata significativamente diversa tra il gruppo di pazienti trattati con basiliximab (7,1% - 40%) e quelli trattati con placebo (7,6% - 39%).

#### Pazienti adulti

Gli eventi avversi riportati più frequentemente (> 20%) nella terapia in regime terapeutico duplice o triplice, in entrambi i gruppi di trattamento (basiliximab verso placebo) sono stati stipsi, infezioni delle vie urinarie, dolore, nausea, edema periferico, ipertensione, anemia, cefalea, iperkaliemia, ipercolesterolemia, complicazioni postoperatorie della ferita, incremento di peso, incremento della creatinina ematica, ipofosfatemia, diarrea e infezioni del tratto respiratorio superiore.

#### Popolazione pediatrica

Gli eventi avversi riportati più frequentemente (> 20%) nella terapia in regime terapeutico duplice, in entrambi le coorti di trattamento (pazienti di peso < 35 kg verso pazienti di peso ≥ 35 kg) sono stati infezioni delle vie urinarie, ipertricosi, riniti, febbre, ipertensione, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni virali, sepsi e stipsi.

*Incidenza di tumori maligni:* l'incidenza globale di tumori maligni in tutti i pazienti nei diversi studi individuali è risultata simile nel gruppo trattato con basiliximab e in quello con il prodotto di confronto. In totale, linfomi/malattie linfoproliferative si sono verificate nello 0,1% (1/701) dei pazienti nel gruppo trattato con basiliximab in confronto allo 0,3% (2/595) del gruppo trattato con placebo in combinazione sia con duplice sia con triplice terapia immunosoppressiva. Altri tumori maligni sono stati segnalati nell'1,0% (7/701) di pazienti del gruppo trattato con basiliximab in confronto all'1,2% (7/595) del gruppo trattato con placebo. Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni, l'incidenza di LPDs e di tumori maligni è risultata uguale con basiliximab 7% (21/295) e con placebo 7% (21/291) (vedere paragrafo 4.4).

*Incidenza di episodi infettivi:* L'incidenza complessiva ed il profilo delle infezioni virali, infettive e fungine nei pazienti trattati con basiliximab o con placebo in combinazione con duplice e triplice terapia immunosoppressiva sono comparabili tra i gruppi. L'incidenza complessiva di infezioni è stata del 75,9% nel gruppo basiliximab e del 75,6% nel gruppo placebo e l'incidenza di infezioni gravi è stata del 26,1% e del 24,8% rispettivamente. L'incidenza di infezioni da CMV è stata simile in entrambi i gruppi (14,6% verso 17,3%) in seguito al trattamento con duplice o triplice regime terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza e le cause di morte in seguito al trattamento in duplice o triplice regime terapeutico sono state simili nel gruppo trattato con basiliximab (2,9%) e nel gruppo trattato con placebo (2,6%); le infezioni sono risultate per entrambi la principale causa di morte (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni, l'incidenza e la causa di morte sono rimaste simili in entrambi i gruppi trattati, (basiliximab 15%, placebo 11%), risultando le malattie correlate al cuore come insufficienza cardiaca ed infarto miocardico la causa principale di morte (basiliximab 5%, placebo 4%).

#### Elenco delle reazioni avverse da segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate basandosi su segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione e sono organizzate secondo la classificazione per sistemi e organi. Poiché tali reazioni sono riportate su base volontaria da una popolazione di dimensione non nota, non è sempre possibile stabilire la loro frequenza in modo attendibile.

### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità/reazioni di tipo anafilattoide come rash, orticaria, prurito, starnuti, sibili respiratori, broncospasmo, dispnea, edema polmonare, insufficienza cardiaca, ipotensione, tachicardia, insufficienza respiratoria, sindrome da rottura dei capillari (vedere paragrafo 4.4). Sindrome da rilascio di citochina.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici basiliximab è stato somministrato in dose singola sino a 60 mg e in dosi ripetute sino a 150 mg nell'arco di 24 giorni, senza effetti indesiderati acuti.

Per informazioni sulla tossicità preclinica vedere paragrafo 5.3.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC02.

#### Meccanismo d'azione

Basiliximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano (IgG<sub>1k</sub>) diretto contro la catena  $\alpha$  del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), che viene espresso sulla superficie dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico. Basiliximab si lega, in modo specifico con un'alta affinità (valore  $K_D$  pari a 0,1 nM), all'antigene CD25 sui linfociti T attivati, che esprimono il recettore dell'interleuchina-2 ad alta affinità, e quindi ne impedisce il legame con l'interleuchina-2, segnale critico per la proliferazione dei linfociti T nella risposta immunocellulare coinvolta nel rigetto dell'allotrapianto. Viene mantenuto un blocco completo e costante del recettore dell'interleuchina-2 finché i livelli sierici di basiliximab si mantengono al di sopra di 0,2  $\mu$ g/ml (di solito fino a 4–6 settimane dopo la somministrazione); quando la concentrazione del farmaco scende sotto questo livello, l'espressione dell'antigene CD25 torna ai valori osservati prima del trattamento nell'arco di 1–2 settimane. Basiliximab non provoca mielosoppressione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici controllati in doppio-cieco verso placebo hanno dimostrato l'efficacia di basiliximab nella profilassi del rigetto in pazienti sottoposti a trapianto renale *de novo*. I risultati di due studi pivotal multicentrici controllati verso placebo, della durata di 12 mesi (722 pazienti totali), dimostrano che basiliximab, in associazione alla ciclosporina in microemulsione e ai corticosteroidi, riduce in modo significativo l'incidenza degli episodi di rigetto acuto a 6 (31% verso 45%,  $p < 0,001$ ) e a 12 (33% verso 48%,  $p < 0,001$ ) mesi dal trapianto. Non è emersa alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con basiliximab e quelli trattati con placebo per quanto riguarda la sopravvivenza del trapianto a 6 e a 12 mesi (a 12 mesi si sono verificati 32 fallimenti del trapianto nel gruppo basiliximab (9%) e 37 nel gruppo placebo (10%)). L'incidenza degli episodi di rigetto acuto è stata sostanzialmente inferiore nei pazienti trattati con basiliximab e triplice terapia immunosoppressiva.

I risultati derivanti da due studi, multicentrici, in doppio-cieco, comparativi di basiliximab verso placebo (463 pazienti totali) hanno dimostrato che basiliximab riduce significativamente l'incidenza degli episodi di rigetto acuto entro 6 mesi dal trapianto, quando è utilizzato contemporaneamente con ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina (21% verso 35%) o micofenolato mofetile (15% verso 27%). La perdita dell'organo trapiantato si è verificata nel 6% dei pazienti trattati con basiliximab e nel 10% dei pazienti trattati con placebo entro 6 mesi dal trapianto. Il profilo di effetti indesiderati è rimasto paragonabile tra i due gruppi di trattamento.

Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni (586 pazienti totali), le percentuali combinate di sopravvivenza del trapianto e del paziente non sono state statisticamente differenti nei gruppi trattati con basiliximab e placebo. Gli stessi studi hanno anche mostrato che nei pazienti in cui si è verificato un episodio di rigetto acuto nel primo anno dopo il trapianto sono stati osservati con maggiore frequenza episodi di perdita dell'organo trapiantato e morte durante i cinque anni successivi al trapianto. Questi eventi non sono stati influenzati da basiliximab.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di basiliximab sono state valutate in due studi pediatrici.

Basiliximab è stato somministrato contemporaneamente con ciclosporina in microemulsione e steroidi in uno studio clinico non controllato in 41 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale *de novo* e il rigetto acuto si è verificato nel 14,6% dei pazienti entro 6 mesi dal trapianto e nel 24,3% entro 12 mesi. Globalmente, il profilo degli eventi avversi verificatisi è risultato aderente alla esperienza clinica generale nella popolazione dei pazienti pediatrici che hanno subito un trapianto renale e negli studi controllati eseguiti nella popolazione adulta.

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, randomizzato della durata di 12 mesi ha valutato basiliximab in combinazione con ciclosporina in microemulsione, micofenolato mofetile e steroidi in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene. L'obiettivo primario dello studio era di dimostrare la superiorità nella prevenzione dei rigetti acuti di questa combinazione verso il trattamento con ciclosporina in microemulsione, micofenolato mofetile e steroidi. Su 202 pazienti, 104 sono stati randomizzati a basiliximab e 98 al placebo. L'endpoint primario di efficacia, il tempo al primo episodio di rigetto acuto confermato istologicamente (BPAR) o il fallimento terapeutico definito come perdita dell'organo, morte o probabile rigetto entro i primi 6 mesi dal trapianto, si è verificato nel 16,7% dei pazienti trattati con basiliximab e nel 21,7% dei pazienti trattati con placebo. Con l'inserimento dei rigetti borderline nell'endpoint primario di efficacia, le percentuali sono state rispettivamente del 26,0% e del 23,9%, senza differenza statisticamente significativa tra i gruppi trattati con basiliximab e quelli trattati con placebo (HR: 1,04, CI 90%: [0,64, 1,68]). Le percentuali di BPAR sono state 9,4% nel gruppo basiliximab e 17,4% nel gruppo placebo (HR: 0,50, CI 90%: [0,25; 0,99]). Con l'inserimento dei rigetti borderline, le percentuali sono state rispettivamente 20,8% e 19,6% (HR: 1,01, CI 90%: [0,59; 1,72]). Complessivamente i profili di sicurezza sono risultati simili in entrambi i gruppi. Il tasso di incidenza degli eventi avversi e il tipo di eventi avversi sono stati paragonabili tra i due gruppi di trattamento e si suppone che lo siano per gli schemi di trattamento e le malattie sottostanti.

#### Immunogenicità

4 pazienti (1,2%), su 339 trattati con basiliximab e sottoposti a test per la ricerca di anticorpi anti-idiotipo, hanno sviluppato una risposta anticorpale. In uno studio clinico su 172 pazienti, l'incidenza della risposta anticorpale anti-murina (HAMA) nei pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con basiliximab è stata di 2 pazienti su 138 che non hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3 e di 4 pazienti su 34 che hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3. I dati clinici disponibili sull'uso di muromonab-CD3 in pazienti precedentemente trattati con basiliximab indicano che non è da escludere l'uso successivo di muromonab-CD3 o di altre preparazioni a base di anticorpi antilinfocitari di origine murina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Adulti

Sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti adulti sottoposti a trapianto renale, utilizzando sia dosi singole sia dosi ripetute. Le dosi cumulative erano comprese fra 20 mg e 60 mg. Dopo un'infusione endovenosa di 20 mg della durata di 30 minuti si raggiunge una concentrazione sierica di picco pari a  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) e l'AUC aumentano in modo proporzionale da 20 mg a 60 mg, il range di dosi singole testate. Il volume di distribuzione allo steady state è stato di  $8,6 \pm 4,1$  l. L'estensione e il grado di distribuzione nei vari compartimenti corporei non sono stati completamente studiati. I risultati di studi *in vitro* su tessuti umani indicano che basiliximab si lega esclusivamente ai linfociti attivati e ai macrofagi/monociti. L'emivita terminale è risultata di  $7,2 \pm 3,2$  giorni. La clearance corporea totale è risultata pari a  $41 \pm 19$  ml/h.

Nei pazienti adulti non si è osservata alcuna influenza clinicamente significativa del peso corporeo o del sesso sul volume di distribuzione o sulla clearance corporea. L'emivita di eliminazione non è risultata influenzata dall'età, dal sesso o dalla razza.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di basiliximab è stata valutata in 39 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale *de novo*. Nei neonati e nei bambini (età compresa tra 1 e 11 anni,  $n=25$ ), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a  $4,8 \pm 2,1$  l, l'emivita pari a  $9,5 \pm 4,5$  giorni e la clearance pari a  $17 \pm 6$  ml/h. Il volume di distribuzione e la clearance sono ridotti del 50% circa rispetto ai pazienti adulti sottoposti a trapianto renale. In questo gruppo di pazienti i parametri non erano influenzati in maniera clinicamente significativa dall'età (1–11 anni), dal peso (9–37 kg) o dalla superficie corporea ( $0,44$ – $1,20$  m<sup>2</sup>). Negli adolescenti (età compresa fra 12 e 16 anni,  $n=14$ ), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a  $7,8 \pm 5,1$  l, l'emivita pari a  $9,1 \pm 3,9$  giorni e la clearance pari a  $31 \pm 19$  ml/h. I parametri negli adolescenti sono risultati simili a quelli degli adulti sottoposti a trapianto renale. La relazione tra i livelli sierici e la saturazione dei recettori è stata valutata in 13 pazienti ed è risultata simile a quella evidenziata negli adulti sottoposti a trapianto renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione endovenosa nella scimmia rhesus di dosi di basiliximab sia fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana per un periodo di 4 settimane seguite da un periodo di sospensione di 8 settimane, sia di basiliximab 24 mg/kg una volta alla settimana per 39 settimane seguite da un periodo di sospensione di 13 settimane non ha causato tossicità. Nello studio a 39 settimane, la massima dose ha comportato un'esposizione sistemica (AUC) circa 1.000 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con la dose clinica raccomandata insieme ad una terapia immunosoppressiva.

Non si sono osservate tossicità materna, embriotossicità né teratogenicità nelle scimmie cynomolgous dopo iniezioni di basiliximab fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana, durante il periodo di organogenesi.

Non è stato osservato *in vitro* alcun potenziale mutageno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Potassio fosfato monobasico  
Sodio fosfato anidro  
Sodio cloruro  
Saccarosio  
Mannitolo (E421)  
Glicina

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere: 3 anni

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C o per 4 ore a temperatura ambiente (vedere paragrafo 6.6).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Simulect polvere

Flaconcino di vetro incolore di tipo I, con un tappo grigio di gomma butilica rivestito di fluororesina, fissato da una ghiera di alluminio con capsula di chiusura blu a scatto di polipropilene, contenente 20 mg di basiliximab come polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

#### Solvente

Fiala di vetro incolore di tipo I contenente 5 mg di acqua per preparazioni iniettabili.

Simulect è anche disponibile in flaconcini contenenti 10 mg di basiliximab.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Ricostituzione

La preparazione della soluzione per infusione o iniezione deve avvenire in condizioni di asepsi, aggiungendo al flaconcino contenente la polvere di Simulect 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, contenuta nella fiala acclusa. Agitare il flaconcino delicatamente per sciogliere la polvere, evitando la formazione di schiuma. Si raccomanda di utilizzare la soluzione incolore, da limpida ad opalescente, immediatamente dopo la ricostituzione. Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle. Non utilizzare se sono presenti particelle estranee. Dopo ricostituzione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C o per 4 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Gettare la soluzione ricostituita se non utilizzata entro 24 ore.

La soluzione ricostituita è isotonica e può essere somministrata come iniezione endovenosa in bolo o per infusione endovenosa dopo diluizione ad un volume di 50 ml o ad un volume maggiore con soluzione salina o soluzione di destrosio da 50 mg/ml (5%) per infusione.

Poichè non sono disponibili dati circa la compatibilità di Simulect con altri medicinali per somministrazione endovenosa, Simulect non deve essere miscelato ad altri medicinali e deve sempre essere somministrato attraverso una linea di infusione separata.

E' stata verificata la compatibilità con diversi sets per infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/084/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 ottobre 1998

Data del rinnovo più recente: 09 ottobre 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simulect 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 10 mg di basiliximab\*.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 4 mg di basiliximab.

\* anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ricombinante diretto contro la catena  $\alpha$  del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), prodotto in una linea cellulare di mieloma murino con tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere bianca

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Simulect è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti e pediatrici (1-17 anni) sottoposti a trapianto renale allogenico *de novo* (vedere paragrafo 4.2). Deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Simulect deve essere prescritto solo da medici con esperienza nell'utilizzo di terapie immunosoppressive utilizzate in caso di trapianto d'organo. Simulect deve essere somministrato sotto stretto controllo di personale medico qualificato.

Simulect **non deve** essere somministrato se non é assolutamente certo che il paziente riceverà il trapianto e la concomitante immunosoppressione.

Simulect deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi. Può essere usato nell'ambito di uno schema terapeutico immunosoppressivo in triplice terapia a base di ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile.

## Posologia

### Bambini e adolescenti (1–17 anni)

La dose totale raccomandata in pazienti pediatrici con peso inferiore a 35 kg è di 20 mg, suddivisa in due somministrazioni da 10 mg ciascuna. Nei pazienti pediatrici con peso pari a 35 kg o superiore, la dose totale raccomandata è uguale a quella dell'adulto, cioè una dose totale di 40 mg, suddivisa in due somministrazioni da 20 mg ciascuna.

La prima dose deve essere somministrata nelle 2 ore precedenti l'intervento chirurgico, la seconda dose 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose non deve essere somministrata in caso di una reazione di ipersensibilità grave a Simulect o di complicanze post-operatorie, come nel caso di fallimento del trapianto (vedere paragrafo 4.4).

### Adulti

La dose totale raccomandata è di 40 mg, suddivisa in due somministrazioni da 20 mg ciascuna.

La prima dose da 20 mg deve essere somministrata nelle due ore precedenti l'intervento chirurgico. La seconda dose da 20 mg deve essere somministrata 4 giorni dopo il trapianto. La seconda dose deve essere sospesa in caso di una reazione di ipersensibilità grave a Simulect o di complicanze post-operatorie come nel caso di fallimento del trapianto (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani (≥ 65 anni)

Sebbene i dati relativi all'uso di Simulect negli anziani siano limitati, non ci sono elementi che suggeriscano l'impiego nei pazienti anziani di un dosaggio diverso rispetto a quello degli adulti.

### Modo di somministrazione

Dopo la ricostituzione, Simulect può essere somministrato sia per iniezione endovenosa in bolo sia per infusione endovenosa della durata di 20–30 minuti.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

I pazienti in terapia con Simulect devono essere trattati in strutture che dispongano di personale adeguato e siano dotate di sufficienti laboratori e risorse mediche di supporto, compresi i farmaci necessari per il trattamento di reazioni di ipersensibilità gravi.

Lo schema immunosoppressivo che prevede la combinazione di farmaci aumenta la sensibilità alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche, le infezioni fatali e la sepsi; il rischio aumenta al raggiungimento del carico di immunosoppressione totale.

Simulect **non deve** essere somministrato se non è assolutamente certo che il paziente riceverà il trapianto e la concomitante immunosoppressione.

## Reazioni di ipersensibilità

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità gravi a Simulect (entro le 24 ore dalla somministrazione) sia nel caso di esposizione iniziale al prodotto sia nel caso di nuovo trattamento successivo ad un ciclo di terapia. Queste reazioni di tipo anafilattoide includevano rash, orticaria, prurito, starnuti, sibili respiratori, ipotensione, tachicardia, dispnea, broncospasmo, edema polmonare, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria e sindrome da rottura dei capillari. Se dovesse manifestarsi una reazione grave di ipersensibilità, la terapia con Simulect deve essere permanentemente interrotta e nessun altra dose somministrata. Deve essere prestata cautela qualora i pazienti trattati in precedenza con Simulect vengano nuovamente sottoposti a trattamento con questo medicinale. Esistono evidenze consolidate che un sottogruppo di pazienti sia maggiormente a rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità. Si tratta di pazienti nei quali, dopo la prima somministrazione di Simulect, la terapia immunosoppressiva concomitante è stata interrotta prematuramente a causa, per esempio, di mancato trapianto o di precoce perdita dell'organo. In alcuni di questi pazienti sono state osservate reazioni di ipersensibilità acuta a seguito di ulteriore somministrazione di Simulect per un successivo trapianto.

## Tumori e infezioni

I pazienti trapiantati in trattamento con schemi terapeutici immunosoppressivi che comprendono combinazioni con o senza basiliximab sono maggiormente a rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi (LPDs) (come linfomi) e infezioni opportunistiche (come citomegalovirus [CMV], BK virus). Negli studi clinici, l'incidenza di infezioni opportunistiche in pazienti che utilizzavano regimi immunosoppressivi con o senza Simulect è stata simile. Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni, non sono emerse differenze nell'incidenza di tumori maligni e di LPDs tra schemi terapeutici immunosoppressivi con o senza combinazione di basiliximab (vedere paragrafo 4.8).

## Vaccinazione

Non sono disponibili dati sugli effetti delle vaccinazioni con ceppi vivi e inattivi o sulla trasmissione di infezione da vaccini vivi in pazienti che hanno ricevuto Simulect. Comunque, i vaccini vivi non sono raccomandati per pazienti immunosoppressi. L'uso di vaccini vivi attenuati deve quindi essere evitato in pazienti trattati con Simulect. I vaccini inattivati possono essere somministrati a pazienti immunosoppressi, tuttavia, la risposta al vaccino può dipendere dal grado di immunosoppressione, quindi la vaccinazione durante il trattamento con Simulect può essere meno efficace.

## Uso nel trapianto di cuore

Non è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza di Simulect per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido allogenico diverso dal rene. In numerosi studi clinici di piccole dimensioni, in pazienti sottoposti a trapianto di cuore sono stati riportati eventi avversi cardiaci gravi, come arresto cardiaco (2,2%), flutter atriale (1,9%) e palpitazioni (1,4%), più frequentemente con Simulect rispetto ad altri agenti induttori.

## Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per fiala, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Poiché basiliximab è un'immunoglobulina, non sono attese interazioni metaboliche con altri farmaci.

Negli studi clinici sono stati somministrati, oltre alla ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi, azatioprina e micofenolato mofetile, altri farmaci utilizzati abitualmente nei trapianti d'organo senza che si sia osservato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi. Questi farmaci somministrati contemporaneamente comprendono antivirali per uso sistemico, antibatterici e antimicotici per uso sistemico, analgesici, antiipertensivi come ad esempio beta-bloccanti o calcio-antagonisti e diuretici.

In uno studio clinico su 172 pazienti trattati con basiliximab sono state riportate risposte anticorpali anti-murine (HAMA) che non hanno valore significativo di tollerabilità clinica. L'incidenza è stata di 2 pazienti su 138 che non hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3 (OKT3) e di 4 pazienti su 34 che hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3. L'uso di basiliximab non preclude il successivo trattamento con preparati a base di anticorpi antilinfocitari di origine murina.

Negli studi clinici di fase III, durante i primi 3 mesi dopo il trapianto, il 14% dei pazienti del gruppo trattato con basiliximab e il 27% dei pazienti del gruppo trattato con placebo hanno avuto un episodio di rigetto acuto trattato con una terapia a base di anticorpi (OKT3 o globulina antitimocitica/globulina antilinfocitica [ATG/ALG]) senza alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con basiliximab rispetto al gruppo trattato con placebo.

L'uso di basiliximab in associazione con un triplice regime terapeutico comprendente anche azatioprina o micofenolato mofetile è stato valutato in tre studi clinici. La clearance totale di basiliximab è risultata ridotta in media del 22% quando al regime terapeutico a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi è aggiunta azatioprina. La clearance totale di basiliximab è risultata ridotta in media del 51% quando al regime terapeutico a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi è aggiunto micofenolato mofetile. L'uso di basiliximab in un triplice regime terapeutico che include azatioprina o micofenolato mofetile non ha comportato alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi o infezioni nel gruppo trattato con basiliximab rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.6 Fertilità gravidanza e allattamento**

Simulect è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Basiliximab possiede effetti immunosoppressivi potenzialmente pericolosi durante la gestazione e nel lattante esposto al basiliximab escreto nel latte materno. Le donne in età fertile devono far uso di un contraccettivo efficace durante (e fino a 16 settimane dopo) il trattamento.

Non sono disponibili dati nell'animale o sull'uomo riguardanti l'escrezione di basiliximab nel latte materno. Comunque, sulla base della natura di basiliximab come immunoglobulina IgG<sub>1</sub>, si può prevederne l'escrezione nel latte materno. Quindi, l'allattamento deve essere evitato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Simulect non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Basiliximab è stato sperimentato in quattro studi clinici randomizzati, doppio cieco, controllati verso placebo, in pazienti sottoposti a trapianto renale come terapia di induzione in combinazione con i seguenti schemi immunosoppressivi: ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi in due studi (346 e 380 pazienti), ciclosporina in microemulsione, azatioprina e corticosteroidi in uno studio (340 pazienti); e ciclosporina in microemulsione, micofenolato mofetile e corticosteroidi in un altro studio (123 pazienti). I dati sulla sicurezza del prodotto nei pazienti pediatrici sono stati ottenuti da uno studio clinico di farmacocinetica e farmacodinamica, in aperto, in pazienti sottoposti a trapianto renale (41 pazienti).

*Incidenza di eventi avversi:* Nei quattro studi clinici controllati verso placebo sopra riportati, il quadro degli eventi avversi nei 590 pazienti trattati con la dose raccomandata di basiliximab è risultato paragonabile rispetto a quello osservato nei 595 pazienti trattati con placebo. L'incidenza complessiva degli eventi avversi correlati al trattamento in tutti i pazienti che hanno partecipato agli studi non è stata significativamente diversa tra il gruppo di pazienti trattati con basiliximab (7,1% - 40%) e quelli trattati con placebo (7,6% - 39%).

#### Pazienti adulti

Gli eventi avversi riportati più frequentemente (> 20%) nella terapia in regime terapeutico duplice o triplice, in entrambi i gruppi di trattamento (basiliximab verso placebo) sono stati stipsi, infezioni delle vie urinarie, dolore, nausea, edema periferico, ipertensione, anemia, cefalea, iperkaliemia, ipercolesterolemia, complicazioni postoperatorie della ferita, incremento di peso, incremento della creatinina ematica, ipofosfatemia, diarrea e infezioni del tratto respiratorio superiore.

#### Popolazione pediatrica

Gli eventi avversi riportati più frequentemente (> 20%) nella terapia in regime terapeutico duplice, in entrambi le coorti di trattamento (pazienti di peso < 35 kg verso pazienti di peso ≥ 35 kg) sono stati infezioni delle vie urinarie, ipertricosi, riniti, febbre, ipertensione, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni virali, sepsi e stipsi.

*Incidenza di tumori maligni:* l'incidenza globale di tumori maligni in tutti i pazienti nei diversi studi individuali è risultata simile nel gruppo trattato con basiliximab e in quello con il prodotto di confronto. In totale, linfomi/malattie linfoproliferative si sono verificate nello 0,1% (1/701) dei pazienti nel gruppo trattato con basiliximab in confronto allo 0,3% (2/595) del gruppo trattato con placebo in combinazione sia con duplice sia con triplice terapia immunosoppressiva. Altri tumori maligni sono stati segnalati nel 1,0% (7/701) di pazienti del gruppo trattato con basiliximab in confronto al 1,2% (7/595) del gruppo trattato con placebo. Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni, l'incidenza di LPDs e di tumori maligni è risultata uguale con basiliximab 7% (21/295) e con placebo 7% (21/291) (vedere paragrafo 4.4).

*Incidenza di episodi infettivi:* L'incidenza complessiva ed il profilo delle infezioni virali, infettive e fungine nei pazienti trattati con basiliximab o con placebo in combinazione con duplice e triplice terapia immunosoppressiva sono comparabili tra i gruppi. L'incidenza complessiva di infezioni è stata del 75,9% nel gruppo basiliximab e del 75,6% nel gruppo placebo e l'incidenza di infezioni gravi è stata del 26,1% e del 24,8% rispettivamente. L'incidenza di infezioni da CMV è stata simile in entrambi i gruppi (14,6% verso 17,3%) in seguito al trattamento con duplice o triplice regime terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza e le cause di morte in seguito al trattamento in duplice o triplice regime terapeutico sono state simili nel gruppo trattato con basiliximab (2,9%) e nel gruppo trattato con placebo (2,6%); le infezioni sono risultate per entrambi la principale causa di morte (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni, l'incidenza e la causa di morte sono rimaste simili in entrambi i gruppi trattati, (basiliximab 15%, placebo 11%), risultando le malattie correlate al cuore come insufficienza cardiaca ed infarto miocardico la causa principale di morte (basiliximab 5%, placebo 4%).

#### Elenco delle reazioni avverse da segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate basandosi su segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione e sono organizzate secondo la classificazione per sistemi e organi. Poiché tali reazioni sono riportate su base volontaria da una popolazione di dimensione non nota, non è sempre possibile stabilire la loro frequenza in modo attendibile.

### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità/reazioni di tipo anafilattoide come rash, orticaria, prurito, starnuti, sibili respiratori, broncospasmo, dispnea, edema polmonare, insufficienza cardiaca, ipotensione, tachicardia, insufficienza respiratoria, sindrome da rottura dei capillari (vedere paragrafo 4.4). Sindrome da rilascio di citochina.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici basiliximab è stato somministrato in dose singola sino a 60 mg e in dosi ripetute sino a 150 mg nell'arco di 24 giorni, senza effetti indesiderati acuti.

Per informazioni sulla tossicità preclinica vedere paragrafo 5.3.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC02.

#### Meccanismo d'azione

Basiliximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano (IgG<sub>1k</sub>) diretto contro la catena  $\alpha$  del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), che viene espresso sulla superficie dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico. Basiliximab si lega, in modo specifico con un'alta affinità (valore  $K_D$  pari a 0,1 nM), all'antigene CD25 sui linfociti T attivati, che esprimono il recettore dell'interleuchina-2 ad alta affinità, e quindi ne impedisce il legame con l'interleuchina-2, segnale critico per la proliferazione dei linfociti T nella risposta immunocellulare coinvolta nel rigetto dell'allotrapianto. Viene mantenuto un blocco completo e costante del recettore dell'interleuchina-2 finché i livelli sierici di basiliximab si mantengono al di sopra di 0,2  $\mu$ g/ml (di solito fino a 4–6 settimane dopo la somministrazione); quando la concentrazione del farmaco scende sotto questo livello, l'espressione dell'antigene CD25 torna ai valori osservati prima del trattamento nell'arco di 1–2 settimane. Basiliximab non provoca mielosoppressione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici controllati in doppio-cieco verso placebo hanno dimostrato l'efficacia di basiliximab nella profilassi del rigetto in pazienti sottoposti a trapianto renale *de novo*. I risultati di due studi pivotal multicentrici controllati verso placebo, della durata di 12 mesi (722 pazienti totali), dimostrano che basiliximab, in associazione alla ciclosporina in microemulsione e ai corticosteroidi, riduce in modo significativo l'incidenza degli episodi di rigetto acuto a 6 (31% verso 45%,  $p < 0,001$ ) e a 12 (33% verso 48%,  $p < 0,001$ ) mesi dal trapianto. Non è emersa alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con basiliximab e quelli trattati con placebo per quanto riguarda la sopravvivenza del trapianto a 6 e a 12 mesi (a 12 mesi si sono verificati 32 fallimenti del trapianto nel gruppo basiliximab (9%) e 37 nel gruppo placebo (10%)). L'incidenza degli episodi di rigetto acuto è stata sostanzialmente inferiore nei pazienti trattati con basiliximab e triplice terapia immunosoppressiva.

I risultati derivanti da due studi, multicentrici, in doppio-cieco, comparativi di basiliximab verso placebo (463 pazienti totali) hanno dimostrato che basiliximab riduce significativamente l'incidenza degli episodi di rigetto acuto entro 6 mesi dal trapianto, quando è utilizzato contemporaneamente con ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina (21% verso 35%) o micofenolato mofetile (15% verso 27%). La perdita dell'organo trapiantato si è verificata nel 6% dei pazienti trattati con basiliximab e nel 10% dei pazienti trattati con placebo entro 6 mesi dal trapianto. Il profilo di effetti indesiderati è rimasto paragonabile tra i due gruppi di trattamento.

Dall'analisi globale di due studi con periodo di osservazione di cinque anni (586 pazienti totali), le percentuali combinate di sopravvivenza del trapianto e del paziente non sono state statisticamente differenti nei gruppi trattati con basiliximab e placebo. Gli stessi studi hanno anche mostrato che nei pazienti in cui si è verificato un episodio di rigetto acuto nel primo anno dopo il trapianto sono stati osservati con maggiore frequenza episodi di perdita dell'organo trapiantato e morte durante i cinque anni successivi al trapianto. Questi eventi non sono stati influenzati da basiliximab.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di basiliximab sono state valutate in due studi pediatrici.

Basiliximab è stato somministrato contemporaneamente con ciclosporina in microemulsione e steroidi in uno studio clinico non controllato in 41 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale *de novo* e il rigetto acuto si è verificato nel 14,6% dei pazienti entro 6 mesi dal trapianto e nel 24,3% entro 12 mesi. Globalmente, il profilo degli eventi avversi verificatisi è risultato aderente alla esperienza clinica generale nella popolazione dei pazienti pediatrici che hanno subito un trapianto renale e negli studi controllati eseguiti nella popolazione adulta.

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, randomizzato della durata di 12 mesi ha valutato basiliximab in combinazione con ciclosporina in microemulsione, micofenolato mofetile e steroidi in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene. L'obiettivo primario dello studio era di dimostrare la superiorità nella prevenzione dei rigetti acuti di questa combinazione verso il trattamento con ciclosporina in microemulsione, micofenolato mofetile e steroidi. Su 202 pazienti, 104 sono stati randomizzati a basiliximab e 98 al placebo. L'endpoint primario di efficacia, il tempo al primo episodio di rigetto acuto confermato istologicamente (BPAR) o il fallimento terapeutico definito come perdita dell'organo, morte o probabile rigetto entro i primi 6 mesi dal trapianto, si è verificato nel 16,7% dei pazienti trattati con basiliximab e nel 21,7% dei pazienti trattati con placebo. Con l'inserimento dei rigetti borderline nell'endpoint primario di efficacia, le percentuali sono state rispettivamente del 26,0% e del 23,9%, senza differenza statisticamente significativa tra i gruppi trattati con basiliximab e quelli trattati con placebo (HR: 1,04, CI 90%: [0,64, 1,68]). Le percentuali di BPAR sono state 9,4% nel gruppo basiliximab e 17,4% nel gruppo placebo (HR: 0,50, CI 90%: [0,25; 0,99]). Con l'inserimento dei rigetti borderline, le percentuali sono state rispettivamente 20,8% e 19,6% (HR: 1,01, CI 90%: [0,59; 1,72]). Complessivamente i profili di sicurezza sono risultati simili in entrambi i gruppi. Il tasso di incidenza degli eventi avversi e il tipo di eventi avversi sono stati paragonabili tra i due gruppi di trattamento e si suppone che lo siano per gli schemi di trattamento e le malattie sottostanti.

#### Immunogenicità

4 pazienti (1,2%), su 339 trattati con basiliximab e sottoposti a test per la ricerca di anticorpi anti-idiotipo, hanno sviluppato una risposta anticorpale. In uno studio clinico su 172 pazienti, l'incidenza della risposta anticorpale anti-murina (HAMA) nei pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con basiliximab è stata di 2 pazienti su 138 che non hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3 e di 4 pazienti su 34 che hanno ricevuto contemporaneamente muromonab-CD3. I dati clinici disponibili sull'uso di muromonab-CD3 in pazienti precedentemente trattati con basiliximab indicano che non è da escludere l'uso successivo di muromonab-CD3 o di altre preparazioni a base di anticorpi antilinfocitari di origine murina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Adulti

Sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti adulti sottoposti a trapianto renale, utilizzando sia dosi singole sia dosi ripetute. Le dosi cumulative erano comprese fra 20 mg e 60 mg. Dopo un'infusione endovenosa di 20 mg della durata di 30 minuti si raggiunge una concentrazione sierica di picco pari a  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) e l'AUC aumentano in modo proporzionale da 20 mg a 60 mg, il range di dosi singole testate. Il volume di distribuzione allo steady state è stato di  $8,6 \pm 4,1$  l. L'estensione e il grado di distribuzione nei vari compartimenti corporei non sono stati completamente studiati. I risultati di studi *in vitro* su tessuti umani indicano che basiliximab si lega esclusivamente ai linfociti attivati e ai macrofagi/monociti. L'emivita terminale è risultata di  $7,2 \pm 3,2$  giorni. La clearance corporea totale è risultata pari a  $41 \pm 19$  ml/h.

Nei pazienti adulti non si è osservata alcuna influenza clinicamente significativa del peso corporeo o del sesso sul volume di distribuzione o sulla clearance corporea. L'emivita di eliminazione non è risultata influenzata dall'età, dal sesso o dalla razza.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di basiliximab è stata valutata in 39 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale *de novo*. Nei neonati e nei bambini (età compresa tra 1 e 11 anni,  $n=25$ ), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a  $4,8 \pm 2,1$  l, l'emivita pari a  $9,5 \pm 4,5$  giorni e la clearance pari a  $17 \pm 6$  ml/h. Il volume di distribuzione e la clearance sono ridotti del 50% circa rispetto ai pazienti adulti sottoposti a trapianto renale. In questo gruppo di pazienti i parametri non erano influenzati in maniera clinicamente significativa dall'età (1–11 anni), dal peso (9–37 kg) o dalla superficie corporea ( $0,44$ – $1,20$  m<sup>2</sup>). Negli adolescenti (età compresa fra 12 e 16 anni,  $n=14$ ), il volume di distribuzione allo steady-state è risultato pari a  $7,8 \pm 5,1$  l, l'emivita pari a  $9,1 \pm 3,9$  giorni e la clearance pari a  $31 \pm 19$  ml/h. I parametri negli adolescenti sono risultati simili a quelli degli adulti sottoposti a trapianto renale. La relazione tra i livelli sierici e la saturazione dei recettori è stata valutata in 13 pazienti ed è risultata simile a quella evidenziata negli adulti sottoposti a trapianto renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione endovenosa nella scimmia rhesus di dosi di basiliximab sia fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana per un periodo di 4 settimane seguite da un periodo di sospensione di 8 settimane, sia di basiliximab 24 mg/kg una volta alla settimana per 39 settimane seguite da un periodo di sospensione di 13 settimane non ha causato tossicità. Nello studio a 39 settimane, la massima dose ha comportato un'esposizione sistemica (AUC) circa 1.000 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con la dose clinica raccomandata insieme ad una terapia immunosoppressiva.

Non si sono osservate tossicità materna, embriotossicità né teratogenicità nelle scimmie cynomolgous dopo iniezioni di basiliximab fino a 5 mg/kg, due volte alla settimana, durante il periodo di organogenesi.

Non è stato osservato *in vitro* alcun potenziale mutageno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Potassio fosfato monobasico  
Sodio fosfato anidro  
Sodio cloruro  
Saccarosio  
Mannitolo (E421)  
Glicina

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere: 3 anni

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C o per 4 ore a temperatura ambiente (vedere paragrafo 6.6).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Simulect polvere

Flaconcino di vetro incolore di tipo I, con un tappo grigio di gomma butilica rivestito di fluororesina, fissato da una ghiera di alluminio con capsula di chiusura blu a scatto di polipropilene, contenente 10 mg di basiliximab come polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

#### Solvente

Fiala di vetro incolore di tipo I contenente 5 mg di acqua per preparazioni iniettabili.

Simulect è anche disponibile in flaconcini contenenti 20 mg di basiliximab.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Ricostituzione

La preparazione della soluzione per infusione o iniezione deve avvenire in condizioni di asepsi: prelevare 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili contenuta nella fiala acclusa da 5 ml ed aggiungerli al flaconcino contenente la polvere di Simulect. Agitare il flaconcino delicatamente per sciogliere la polvere, evitando la formazione di schiuma. Si raccomanda di utilizzare la soluzione incolore, da limpida ad opalescente, immediatamente dopo la ricostituzione. Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle. Non utilizzare se sono presenti particelle estranee. Dopo ricostituzione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C o per 4 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Gettare la soluzione ricostituita se non utilizzata entro 24 ore.

La soluzione ricostituita è isotonica e può essere somministrata come iniezione endovenosa in bolo o per infusione endovenosa dopo diluizione ad un volume di 25 ml o ad un volume maggiore con soluzione salina o soluzione di destrosio da 50 mg/ml (5%) per infusione.

Poichè non sono disponibili dati circa la compatibilità di Simulect con altri medicinali per somministrazione endovenosa, Simulect non deve essere miscelato ad altri medicinali e deve sempre essere somministrato attraverso una linea di infusione separata.

E' stata verificata la compatibilità con diversi sets per infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/084/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 ottobre 1998

Data del rinnovo più recente: 09 ottobre 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.