

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSIMULECT^{MD}

(basiliximab)

Poudre lyophilisée stérile à 20 mg pour injection ou perfusion

Immunosuppresseur

Novartis Pharma Canada inc.

385, boul. Bouchard

Dorval (Québec) H9S 1A9

Date d'approbation : 18 juillet 2014

Numéro de contrôle : 173177

SIMULECT est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
STABILITÉ ET CONSERVATION	14
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES	17
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	24

PrSIMULECT^{MD}

(basiliximab)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
injection	poudre lyophilisée stérile à 20 mg	aucun

SIMULECT^{MD} EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR LES MÉDECINS QUI CONNAISSENT BIEN LE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSIF ET LA PRISE EN CHARGE DES GREFFÉS, DANS UN ÉTABLISSEMENT POURVU D'UN MATÉRIEL DE RÉANIMATION COMPLET ET IMMÉDIATEMENT ACCESSIBLE.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

SIMULECT^{MD} (basiliximab) est indiqué en prophylaxie du rejet aigu chez les greffés rénaux *de novo* et doit être administré en concomitance avec un traitement immunosuppresseur reposant sur NEORAL^{MD} (cyclosporine pour micro-émulsion) et des corticostéroïdes.

CONTRE-INDICATIONS

SIMULECT^{MD} (basiliximab) est contre-indiqué chez les sujets présentant une hypersensibilité connue au basiliximab, aux protéines cellulaires de souris ou à tout autre ingrédient du médicament. Voir la rubrique *DONNÉES PHARMACEUTIQUES – Composition*.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

SIMULECT^{MD} (basiliximab) ne doit être prescrit que par les médecins expérimentés dans l'emploi d'un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe.

Les patients recevant SIMULECT^{MD} devraient être traités dans des établissements disposant d'un personnel et de laboratoires adéquats ainsi que de ressources médicales de soutien, y compris des médicaments indiqués dans le traitement des réactions graves d'hypersensibilité.

L'adjonction à SIMULECT^{MD} d'agents autres que NEORAL^{MD} (cyclosporine pour micro-émulsion) et des corticostéroïdes peut accroître le risque d'une immunosuppression excessive.

Veillez noter qu'après l'instauration du traitement par NEORAL^{MD}, on ne doit pas passer à une autre forme de cyclosporine par voie orale sans assurer une étroite surveillance de la concentration sanguine de cyclosporine, de la créatininémie et de la tension artérielle, car les formes orales de la cyclosporine ne possèdent pas toutes la même biodisponibilité. Cette précaution ne s'applique cependant pas au passage des capsules NEORAL^{MD} à la solution orale NEORAL^{MD}, ces deux formes posologiques étant bioéquivalentes.

Les prescripteurs, les pharmaciens et les patients doivent donc savoir qu'il n'est pas recommandé de substituer à NEORAL^{MD} une autre forme orale de cyclosporine, car ce changement peut avoir pour effet de modifier la concentration sanguine de cyclosporine. Par conséquent, il pourrait être souhaitable d'inscrire le nom commercial du produit sur l'ordonnance.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les patients greffés traités par des schémas immunosuppresseurs constitués d'une association de médicaments incluant ou non SIMULECT^{MD} risquent davantage d'être atteints de troubles lymphoprolifératifs (tel un lymphome) et d'infections opportunistes (tel le cytomégalovirus, CMV). Au cours des essais cliniques, la fréquence des infections opportunistes était semblable chez les patients traités par des schémas immunosuppresseurs incluant ou non SIMULECT^{MD}. Dans une analyse des données regroupées de deux études complémentaires de 5 ans, on n'a pas relevé de différence dans la fréquence des affections malignes et des troubles lymphoprolifératifs selon que le schéma immunosuppresseur comportait ou non SIMULECT^{MD}.

Système immunitaire

De graves réactions d'hypersensibilité aiguë (de moins de 24 heures) ont été observées tant après une première exposition à SIMULECT^{MD} qu'à la suite d'une nouvelle exposition dans le cadre de la poursuite du traitement. Ces dernières comprenaient des réactions de type anaphylactoïde telles que :

l'éruption cutanée, l'urticaire, le prurit, les éternuements, la respiration sifflante, l'hypotension, la tachycardie, la dyspnée, le bronchospasme, l'œdème pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire et le syndrome de fuite capillaire. En cas d'hypersensibilité grave, il convient d'interrompre indéfiniment le traitement par SIMULECT^{MD} et de n'administrer aucune autre dose de ce médicament.

Le médecin qui prescrit un deuxième traitement par SIMULECT^{MD} doit donc être au courant du risque de réaction anaphylactique et procéder avec prudence. Les données s'accumulent au sujet du risque accru de réaction d'hypersensibilité dans les cas où, suivant une première exposition à SIMULECT^{MD}, le traitement immunosuppresseur concomitant est interrompu de façon prématurée, par exemple en raison de l'annulation de la transplantation ou de la perte précoce du greffon. Certains de ces patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité aiguë lorsque SIMULECT^{MD} a été administré une fois de plus aux fins d'une nouvelle transplantation.

Après la commercialisation de SIMULECT^{MD}, certains patients ont signalé un état évoquant le syndrome de libération de cytokines (voir la rubrique *Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*). Bien qu'on n'ait pu, d'après l'examen clinique, établir s'il s'agissait réellement de ce syndrome, l'existence d'un lien avec SIMULECT^{MD} n'a pu être écartée.

Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets des vaccins vivants ou inactivés, ni sur la transmission d'infection par des vaccins vivants, chez les patients qui reçoivent SIMULECT^{MD}. Cela dit, il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins vivants à des patients immunodéprimés. Ces derniers peuvent toutefois recevoir des vaccins inactivés; cependant, la réponse au vaccin pourrait dépendre du degré d'immunosuppression.

Populations particulières

Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune information adéquate sur l'emploi de SIMULECT^{MD} pendant la grossesse. SIMULECT^{MD} (basiliximab) ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf si les bienfaits éventuels du traitement pour la mère l'emportent sur le risque pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de SIMULECT^{MD} durant l'allaitement. Le basiliximab étant un anticorps, plus précisément une immunoglobuline G (IgG_{1k}), il peut traverser le placenta humain et être excrété dans le lait maternel. Aussi, la femme traitée par SIMULECT^{MD} ne doit pas allaiter au cours des 4 mois suivant la prise de la dernière dose du médicament.

Enfants

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant n'ont pas été établies; les données pharmacocinétiques sont en outre très limitées (voir la rubrique *ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Comportement pharmacocinétique*). Aucune étude n'a été menée chez les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de 2 ans.

Personnes âgées

Quelques personnes de 65 ans ou plus ont pris part aux essais cliniques contrôlés portant sur SIMULECT^{MD} (SIMULECT^{MD} : 15; placebo : 19). À en juger par les données comparatives SIMULECT^{MD}-placebo, le profil d'effets indésirables est comparable chez les patients de 65 ans ou plus et chez ceux de moins de 65 ans; en outre, aucune adaptation posologique initiale liée à l'âge du patient n'est nécessaire. Cela dit, le recours à un traitement immunosuppresseur chez une personne âgée commande la prudence.

Femmes aptes à procréer

Les femmes en âge de procréer doivent adopter une méthode contraceptive efficace avant et pendant le traitement par SIMULECT^{MD}, ainsi que durant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Fertilité : On ne possède aucune donnée sur l'effet du basiliximab sur la fertilité humaine. Aucune étude officielle n'a été menée sur l'effet potentiel de SIMULECT^{MD} sur la fertilité animale (voir la rubrique *TOXICOLOGIE*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

SIMULECT^{MD} (basiliximab) ne semble pas alourdir le tableau des effets indésirables observés chez les greffés, tableau défini par la maladie sous-jacente et la prise concomitante de divers médicaments, notamment des immunosuppresseurs. Lors de deux essais multicentriques contrôlés menés à double insu, le tableau des effets indésirables chez 363 patients traités par SIMULECT^{MD} était en tous points semblables au profil dressé pour les 359 patients des groupes placebo.

La fréquence cumulative des effets indésirables survenus chez ≥ 6 % des patients dans l'un ou l'autre groupe au cours des 12 mois ayant suivi la transplantation dans les essais regroupés figure au Tableau 1.

La fréquence et la nature des effets indésirables graves étaient semblables dans les groupes SIMULECT^{MD} et placebo (SIMULECT^{MD} 59 %; placebo 63 % dans l'ensemble).

Le taux d'affections malignes, de rapports d'infections, d'infections graves et d'organismes infectieux était semblable dans les groupes SIMULECT^{MD} et placebo. On n'a relevé aucun risque propre à SIMULECT^{MD}.

Fréquence de la mortalité :

Dans une analyse des données regroupées issues de deux études complémentaires de 5 ans, la fréquence et la cause de la mortalité sont demeurées semblables dans les deux groupes de traitement (SIMULECT^{MD} 15 %; placebo 11 %), la principale cause de décès étant les troubles de nature cardiaque (SIMULECT^{MD} 5 %; placebo 4 %) tels que l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde.

Fréquence des néoplasmes malins : Chez les 722 participants aux deux essais contrôlés de 12 mois, on n'a pas noté de différence significative quant à la fréquence des affections malignes entre les groupes SIMULECT^{MD} et placebo, ni par comparaison à la fréquence signalée dans la littérature médicale à l'égard des receveurs d'une allogreffe rénale. Un lymphome ou un trouble lymphoprolifératif s'est manifesté chez 1 patient (0,3 %) traité par SIMULECT^{MD} et 2 patients (0,6 %) du groupe placebo. Enfin, on a signalé d'autres affections malignes chez 5 patients (1,4 %) du groupe SIMULECT^{MD} et 7 patients (1,9 %) du groupe placebo. Dans une analyse des données regroupées issues de deux études complémentaires de 5 ans, aucune différence n'a été observée sur le plan des affections malignes et des troubles lymphoprolifératifs entre les groupes SIMULECT^{MD} (7 %, ou 21/295) et placebo (7 %, ou 21/291).

Fréquence des épisodes infectieux : Une infection par le cytomégalovirus a été signalée chez 14 % des patients traités par SIMULECT^{MD} et chez 18 % des patients du groupe placebo. Le taux d'infections (SIMULECT^{MD} 81 %; placebo 81 %), d'infections graves (SIMULECT^{MD} 27,5 %; placebo 27,3 %) et d'organismes infectieux était semblable dans les groupes SIMULECT^{MD} et placebo.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques contrôlés (≥6 %)

Appareil visé / Effet indésirable	SIMULECT ^{MD} (n = 363) %	PLACEBO (n = 359) %
Organisme entier		
Asthénie	35 (10 %)	28 (8 %)
Douleur thoracique	25 (7 %)	27 (8 %)
Augmentation de la concentration de médicament	21 (6 %)	26 (7 %)
Fatigue	30 (8 %)	29 (8 %)
Infection virale	44 (12 %)	54 (15 %)
Œdème	78 (21 %)	71 (20 %)
Œdème généralisé	25 (7 %)	24 (7 %)

Appareil visé / Effet indésirable	SIMULECT^{MD} (n = 363) %	PLACEBO (n = 359) %
Œdème (jambes)	40 (11 %)	29 (8 %)
Œdème (périphérique)	104 (29 %)	109 (30 %)
Douleur	152 (42 %)	141 (39 %)
Pyrexie	73 (20 %)	87 (24 %)
Système cardiovasculaire		
Hypertension	97 (27 %)	93 (26 %)
Hypotension	30 (8 %)	38 (11 %)
Système nerveux		
Étourdissements	40 (11 %)	33 (9 %)
Céphalées	87 (24 %)	80 (22 %)
Paresthésie	27 (7 %)	31 (9 %)
Tremblements	52 (14 %)	66 (18 %)
Appareil digestif		
Hypertrophie abdominale	28 (8 %)	27 (8 %)
Douleurs abdominales	76 (21 %)	97 (27 %)
Constipation	175 (48 %)	177 (49 %)
Diarrhée	75 (21 %)	68 (19 %)
Dyspepsie	50 (14 %)	64 (18 %)
Moniliase	36 (10 %)	29 (8 %)
Nausées	123 (34 %)	143 (40 %)
Vomissements	73 (20 %)	79 (22 %)
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques		
Tachycardie	28 (8 %)	21 (6 %)
Voies métaboliques et nutritionnelles		
Acidose	37 (10 %)	46 (13 %)
Déshydratation	22 (6 %)	20 (6 %)
Hypercholestérolémie	41 (11 %)	38 (11 %)
Hyperglycémie	58 (16 %)	43 (12 %)

Appareil visé / Effet indésirable	SIMULECT^{MD} (n = 363) %	PLACEBO (n = 359) %
Hyperkaliémie	80 (22 %)	85 (24 %)
Hyperlipidémie	31 (9 %)	25 (7 %)
Hyperuricémie	49 (13 %)	52 (14 %)
Hypocalcémie	39 (11 %)	41 (11 %)
Hypokaliémie	66 (18 %)	85 (24 %)
Hypomagnésémie	34 (9 %)	43 (12 %)
Hypophosphatémie	45 (12 %)	46 (13 %)
Gain pondéral	40 (11 %)	46 (13 %)
Appareil locomoteur		
Arthralgie	21 (6 %)	23 (6 %)
Dorsalgie	36 (10 %)	48 (13 %)
Crampes	33 (9 %)	28 (8 %)
Douleurs dans les jambes	46 (13 %)	40 (11 %)
Voies neurologiques		
Insomnie	86 (24 %)	102 (28 %)
Érythrocytes		
Anémie	93 (26 %)	101 (28 %)
Polycythémie	24 (7 %)	16 (4 %)
Appareil respiratoire		
Anomalies des bruits respiratoires	29 (8 %)	25 (7 %)
Toux	41 (11 %)	37 (10 %)
Dyspnée	59 (16 %)	50 (14 %)
Pharyngite	35 (10 %)	29 (8 %)
Rhinite	38 (10 %)	39 (11 %)
Sinusite	26 (7 %)	23 (6 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	71 (20 %)	64 (18 %)
Peau et annexes cutanées		
Acné	53 (15 %)	56 (16 %)

Appareil visé / Effet indésirable	SIMULECT^{MD} (n = 363) %	PLACEBO (n = 359) %
Herpès	30 (8 %)	32 (9 %)
Complication liée à une plaie postopératoire	58 (16 %)	63 (18 %)
Prurit	29 (8 %)	31 (9 %)
Éruption cutanée	24 (7 %)	30 (8 %)
Troubles cutanés	29 (8 %)	25 (7 %)
Appareil urinaire		
Troubles de la vessie	34 (9 %)	38 (11 %)
Dysurie	36 (10 %)	30 (8 %)
Hématurie	33 (9 %)	41 (11 %)
Hausse de l'azote non protéique	36 (10 %)	23 (6 %)
Oligurie	25 (7 %)	25 (7 %)
Intervention chirurgicale	21 (6 %)	27 (8 %)
Infection des voies urinaires	168 (46 %)	166 (46 %)

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables ci-dessous ont fait l'objet de rapports de déclaration spontanée après la commercialisation du produit. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence de façon fiable.

Troubles du système immunitaire

Syndrome de libération de cytokines a été signalé.

On a également rapporté des réactions d'hypersensibilité ou de type anaphylactoïde telles que l'éruption cutanée, l'urticaire, le prurit, les éternuements, la respiration sifflante, le bronchospasme, la dyspnée, l'œdème pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'hypotension, la tachycardie, l'insuffisance respiratoire et le syndrome de fuite capillaire (voir la rubrique *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

D'après les cas d'anaphylaxie et d'autres effets indésirables liés à la perfusion qui ont été signalés, les patients traités de nouveau par SIMULECT^{MD} (par exemple, ceux qui subissent une deuxième transplantation) seraient particulièrement exposés à ce type de réaction.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

SIMULECT^{MD} étant une immunoglobuline, on n'entrevoit aucune interaction métabolique. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on ne s'est livré à aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses.

Lors des essais cliniques contrôlés, un nombre restreint de patients traités par SIMULECT^{MD} aux doses recommandées ont également reçu de l'azathioprine, du mofétilmycophénolate, du tacrolimus ou un traitement par des anticorps, tels que l'OKT₃ ou les globulines antithymocytaires ou antilymphocytaires (GAT/GAL); les effets indésirables n'ont pas été plus fréquents au sein du groupe SIMULECT^{MD} que dans le groupe placebo.

Azathioprine et mofétilmycophénolate – Au cours des 3 mois ayant suivi la transplantation, 10,5 % des patients du groupe SIMULECT^{MD} et 21,7 % des patients du groupe placebo ont pris de l'azathioprine ou du mofétilmycophénolate pendant au moins 1 mois. On n'a pas noté d'augmentation des effets indésirables ni des infections chez les patients traités à l'aide de SIMULECT^{MD} par comparaison à ceux du groupe placebo; par ailleurs, aucun lymphome ni aucune autre affection maligne n'ont été décelés dans le groupe SIMULECT^{MD} pendant les 12 mois ayant suivi la transplantation.

Traitement par des anticorps – Au cours des 3 mois ayant suivi la transplantation, 14 % des patients du groupe SIMULECT^{MD} et 27 % des patients du groupe placebo ont reçu des anticorps (Orthoclone OKT₃ ou GAT/GAL) à titre d'adjuvants à leur traitement immunosuppresseur. On n'a pas noté d'augmentation des effets indésirables ni des infections chez les patients traités à l'aide de SIMULECT^{MD} par comparaison à ceux du groupe placebo. Par ailleurs, aucun lymphome ni aucune autre affection maligne n'ont été décelés pendant les 12 mois ayant suivi la transplantation chez les patients qui ont reçu à la fois SIMULECT^{MD} et des anticorps.

Dans un essai clinique, la fréquence de l'anticorps humain anti-souris (AHAS) s'est établie à 3,5 % (6/172) chez les 172 patients ayant reçu SIMULECT^{MD} à la suite d'une transplantation rénale; toutefois, comme 4 des 6 patients présentant des AHAS avaient également reçu Orthoclone OKT₃, la fréquence pourrait n'être que de 1,2 % (2/172). L'analyse du sort de la greffe chez les sujets traités par Orthoclone OKT₃ révèle que le taux de perte du greffon est moins élevé au sein du groupe SIMULECT^{MD} (7/47, soit 15 %) que dans le groupe placebo (16/71, soit 23 %), ce qui indique que l'emploi de SIMULECT^{MD} ne diminue pas l'efficacité ultérieure d'Orthoclone OKT₃. Les données cliniques portant sur l'emploi d'Orthoclone OKT₃ chez des patients ayant déjà reçu SIMULECT^{MD} suggèrent que ce dernier médicament n'empêcherait nullement le recours ultérieur à Orthoclone OKT₃ ni à d'autres anticorps antilymphocytaires murins.

L'emploi de SIMULECT^{MD} n'empêche nullement le recours ultérieur à des anticorps antilymphocytaires murins.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Une fois reconstitué, SIMULECT^{MD} (basiliximab) peut être administré en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes ou en bolus.

Posologie recommandée et réglage posologique

La dose totale recommandée, soit 40 mg, doit être fractionnée en 2 prises de 20 mg. On doit administrer la première dose de 20 mg au cours des 2 heures précédant la transplantation. Quant à la deuxième dose de 20 mg, elle doit être donnée au patient 4 jours après la transplantation.

Mode d'emploi

Reconstitution :

Tableau de reconstitution

Flacon	Diluant ajouter contenu du flacon	à Volume au approximatif obtenu	Concentration réelle
20 mg	5 mL	5 mL	4 mg/mL

Pour préparer la solution en vue de la perfusion ou de l'injection, ajouter 5 mL d'eau stérile pour injection dans le flacon contenant la poudre lyophilisée SIMULECT^{MD}. *Un soin particulier doit être apporté à la préservation de la stérilité pendant la reconstitution étant donné que la formule ne contient aucun agent antimicrobien.* Agiter doucement le flacon pour que la poudre se dissolve. Le produit stérile demeure stable pendant 24 heures à des températures variant de 2 à 8 °C, et pendant 4 heures à la température ambiante. Jeter toute solution reconstituée non administrée dans un délai de 24 heures.

SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques, on a administré SIMULECT^{MD} (basiliximab) à des êtres humains en doses uniques pouvant atteindre 60 mg et en doses multiples d'au plus 150 mg sur une période de 24 jours sans observer d'effet délétère aigu.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SIMULECT^{MD} (basiliximab) est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain (IgG_{1k}) dirigé de façon sélective contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2R alpha, également appelée « antigène CD25 »), qui s'exprime à la surface des lymphocytes T par suite d'une provocation antigénique. SIMULECT^{MD} se lie spécifiquement à l'antigène CD25 présent à la surface du lymphocyte T activé qui exprime le récepteur interleukine 2 de haute affinité; il s'oppose ainsi à la fixation de l'interleukine 2, qui déclencherait la prolifération des lymphocytes T.

Le basiliximab bloque complètement et de manière constante le récepteur de l'interleukine 2 tant que sa concentration sérique excède 0,2 µg/mL. Dès que le taux de basiliximab descend sous ce seuil, l'expression de l'antigène CD25 revient à la valeur antérieure au traitement dans un délai de 1 ou 2 semaines. On n'a observé aucun syndrome de libération de cytokines ni dépression médullaire lors de l'administration de SIMULECT^{MD} dans le cadre des essais clés sur la transplantation.

Comportement pharmacocinétique

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du basiliximab chez des patients subissant une transplantation rénale

	C_{max}	t_{1/2} (h)	Clairance	Volume de distribution
Dose unique moyenne	7,1 ± 5,1 mg/L	7,2 ± 3,2 jours	41 ± 19 mL/h	8,6 ± 4,1 L

On a réalisé des études pharmacocinétiques chez des patients soumis à une transplantation rénale; ces travaux portaient sur une dose unique et sur des doses multiples du produit. Les doses cumulatives ont varié de 15 à 150 mg.

La concentration sérique maximale par suite de la perfusion intraveineuse d'une dose de 20 mg en 30 minutes s'est établie à 7,1 ± 5,1 mg/L. On a observé une augmentation proportionnelle à la dose de la C_{max} et de l'ASC jusqu'à la dose unique la plus élevée administrée, soit 60 mg.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 8,6 ± 4,1 L. On n'a pas étudié à fond l'étendue ni le degré de distribution dans divers compartiments de l'organisme. Les études *in vitro* menées à l'aide de tissus humains indiquent que SIMULECT^{MD} ne se lie qu'aux lymphocytes et aux macrophages/monocytes. La demi-vie terminale du produit est de 7,2 ± 3,2 jours. Quant à sa clairance totale, elle s'établit à 41 ± 19 mL/h.

On n'a pas noté d'influence, pertinente sur le plan clinique, du poids corporel ou du sexe sur le volume de distribution et la clairance chez l'adulte. Par ailleurs, l'âge (de 20 à 69 ans), le sexe et la race n'ont aucunement influé sur la demi-vie d'élimination.

Lors d'un essai clinique mené chez 23 greffés hépatiques d'âge adulte, SIMULECT^{MD} a affiché à l'état d'équilibre un volume de distribution de 7,5 ± 2,5 L, une demi-vie de 4,1 ± 2,1 jours et une clairance de 75 ± 24 mL/h. La déperdition de la substance médicamenteuse imputable au drainage de

fluide ascitique et au saignement postopératoire a contribué à la clairance. Le seuil plus faible de saturation des récepteurs (concentration de 0,1 µg/mL) dans la population étudiée est toutefois venu contrebalancer cette clairance accélérée. Tout compte fait, une dose donnée de SIMULECT^{MD} entraîne un blocage IL-2R alpha d'une durée comparable à celui que l'on obtient chez des adultes ayant subi une transplantation rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant n'ont pas été établies; les données pharmacocinétiques sont en outre très limitées (voir la rubrique *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). On ne possède aucune donnée sur l'emploi de SIMULECT^{MD} (basiliximab) chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans. Voici les résultats obtenus lors d'un essai clinique réalisé chez 12 greffés rénaux *de novo* âgés de 2 à 11 ans (n = 8) : volume de distribution à l'état d'équilibre de $5,2 \pm 2,8$ L, demi-vie de $11,5 \pm 6,3$ jours et clairance de 17 ± 6 mL/h.

L'âge (de 2 à 11 ans), le poids corporel (de 9 à 37 kg) et la surface corporelle (de 0,44 à 1,20 m²) n'ont eu aucune influence sur la clairance et le volume de distribution dans ce groupe d'âges. La clairance de SIMULECT^{MD} chez les jeunes receveurs d'un greffon rénal s'est révélée, en moyenne, 50 % plus faible que chez les adultes. Chez des adolescents de 12 à 15 ans (n = 4), le volume de distribution à l'état d'équilibre s'est établi à $10,1 \pm 7,6$ L, la demi-vie, à $7,2 \pm 3,6$ jours et la clairance, à 45 ± 25 mL/h. Le médicament a connu, chez l'adolescent, un sort comparable à celui qu'on a observé chez le greffé rénal d'âge adulte. Le lien entre la concentration sérique et la saturation du récepteur, évalué chez 2 sujets âgés respectivement de 2 et 12 ans, s'est révélé semblable au lien observé chez des adultes ayant reçu un greffon rénal. Aucun essai adéquat et bien contrôlé n'a été mené chez l'enfant.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver le produit dans son contenant d'origine à une température de 2 à 8 °C. On recommande d'utiliser la solution incolore, d'aspect clair à opalescent, immédiatement après la reconstitution, même si elle demeure stable pendant 24 heures à des températures variant de 2 à 8 °C, et pendant 4 heures à la température ambiante. Jeter toute solution reconstituée non administrée dans un délai de 24 heures.

Le produit doit être transporté et entreposé dans des installations réfrigérées (de 2 à 8 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Mode d'emploi

Tableau de reconstitution

Flacon	Diluant ajouter contenu du flacon	à au	Volume approximatif obtenu	Concentration réelle
20 mg	5 mL		5 mL	4 mg/mL

Pour préparer la solution en vue de la perfusion ou de l'injection, ajouter 5 mL d'eau stérile pour injection dans le flacon contenant la poudre lyophilisée SIMULECT^{MD}. *Un soin particulier doit être apporté à la préservation de la stérilité pendant la reconstitution étant donné que la formule ne contient aucun agent antimicrobien.* Agiter doucement le flacon pour que la poudre se dissolve. Le produit stérile demeure stable pendant 24 heures à une température variant de 2 à 8 °C, et pendant 4 heures à la température ambiante. Jeter toute solution reconstituée non administrée dans un délai de 24 heures.

La solution reconstituée est isotonique et peut être administrée en bolus ou ajustée à un volume de 50 mL ou plus avec une solution physiologique salée ou du dextrose à 5 % en vue d'une perfusion.

Comme on ne possède aucune donnée sur la compatibilité de SIMULECT^{MD} avec d'autres substances administrées par voie intraveineuse, on doit prévoir une voie de perfusion distincte pour ce produit afin de ne pas le mélanger avec d'autres médicaments ou substances.

SIMULECT^{MD} est compatible avec les nécessaires de perfusion suivants :

Sac pour perfusion

- Sac Baxter, NaCl 0,9 % (*Baxter minibag*)

Trousse de perfusion

- Luer Lock^{MC}, H. Noolens
- Trousse d'injection i.v. stérile à événement, Abbott
- Trousse de perfusion, Codan
- Infusomat^{MC}, Braun
- Infusionsgerat R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000^{MC} Plumset Microdrip, Abbott
- Trousse de base à événement, Baxter
- Dispositif *Flashball*, Baxter
- Trousse d'administration primaire à événement, Imed

La compatibilité du produit avec d'autres dispositifs sur le marché n'a pas été établie.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SIMULECT^{MD} (basiliximab) est offert sous forme de trousse renfermant un flacon de verre contenant 20 mg de poudre lyophilisée stérile pour injection ou perfusion après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injection (non fournie).

Composition

Un flacon de SIMULECT^{MD} de 20 mg renferme 20 mg de basiliximab et les ingrédients non médicinaux suivants : 7,21 mg de dihydrogénophosphate de potassium, 0,99 mg d'hydrogénophosphate de disodium, 1,61 mg de chlorure de sodium, 20 mg de saccharose, 40 mg de glycine et 80 mg de mannitol. Le produit ne renferme aucun agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : basiliximab

Nom chimique : anticorps monoclonal chimérique murin-humain (IgG_{1k})

Formule moléculaire et C₆₄₀₀H₉₈₈₈N₁₆₉₆O₂₀₀₆S₅₂; 144 355 Da
masse moléculaire :

Propriétés physicochimiques :

Description physique : Lyophilisat de couleur blanche

Solubilité : Soluble dans l'eau

pH de la solution 6,5
reconstituée :

Description : Le basiliximab est une glycoprotéine obtenue à partir de la fermentation d'une lignée cellulaire établie de myélome murin issue du génie génétique, qui exprime les plasmides contenant les gènes codant pour la région constante des chaînes lourde et légère humaines et les gènes codant pour la région variable des chaînes lourde et légère murines nécessaires à l'expression de l'anticorps RFT5 qui se lie sélectivement à l'IL-2R.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de SIMULECT^{MD} (basiliximab) en prophylaxie du rejet d'organe par suite d'une transplantation rénale *de novo* ont été démontrées lors d'essais contrôlés par placebo. Les résultats de deux essais multicentriques clés (B201 et B352) d'une durée de 12 mois mettant en parallèle SIMULECT^{MD} et un placebo révèlent que SIMULECT^{MD}, administré en concomitance avec NEORAL^{MD} (cyclosporine pour micro-émulsion) et des corticostéroïdes, réduit la fréquence des rejets aigus de façon significative [étude réalisée au Canada et aux États-Unis : SIMULECT^{MD} 30 %; placebo 44 %, $p = 0,007$; étude réalisée aux États-Unis : SIMULECT^{MD} 33 %; placebo 46 %, $p = 0,015$]. La fréquence des effets rénaux escomptés en raison de la transplantation (soit néphropathie interstitielle aiguë et toxicité engendrée par la cyclosporine) était semblable dans les groupes SIMULECT^{MD} et placebo (néphropathie interstitielle aiguë : SIMULECT^{MD} 18,7 %; placebo

18,4 %, $p = 0,924$; toxicité engendrée par la cyclosporine : SIMULECT^{MD} 18,2 %; placebo 15,9 %, $p = 0,430$).

Suivi à long terme

Des données sur la survie du patient et la survie du greffon après 5 ans ont été recueillies auprès de 71 % et de 58 %, respectivement, des sujets ayant pris part aux études B201 et B352. Les patients issus de ces 2 études ont continué de suivre le traitement immunosuppresseur associant NEORAL^{MD} (cyclosporine pour micro-émulsion) et des corticostéroïdes. Aucune différence n'a été observée entre les groupes sur le plan de la survie du greffon après 5 ans dans l'étude B201 (91 % dans le groupe SIMULECT^{MD} et 92 % dans le groupe placebo) et l'étude B352 (85 % dans le groupe SIMULECT^{MD} et 86 % dans le groupe placebo). Dans l'étude B201, les patients du groupe SIMULECT^{MD} (142/163 [87 %]) ont obtenu de moins bons résultats que ceux du groupe placebo (156/164 [95 %]) au chapitre de la survie du patient. On ne connaît pas la cause de cette différence sur le plan de la survie. Les données n'indiquent aucun accroissement de la mortalité due aux affections malignes ou aux infections. Dans l'étude B352, le pourcentage de survie du patient s'établissait à 90 % dans les 2 groupes (SIMULECT^{MD} et placebo).

Dans une analyse des données combinées issues de 2 études complémentaires de 5 ans menées en mode ouvert (586 patients au total), on n'a pas noté de différence statistique sur le plan des taux combinés de survie du greffon et de survie du patient entre le groupe SIMULECT^{MD} et le groupe placebo. Ces études complémentaires ont également révélé que les cas de perte du greffon et de mortalité durant le suivi de 5 ans étaient plus nombreux chez les patients ayant connu un épisode de rejet aigu au cours de l'année ayant suivi la transplantation que chez les patients n'ayant pas vécu de rejet. L'emploi de SIMULECT^{MD} n'a eu aucune influence sur ces manifestations.

Chez les 270 patients traités par SIMULECT^{MD} et ayant subi une évaluation des anticorps anti-idiotypiques, on n'a décelé des anticorps anti-idiotypiques que chez un seul patient.

Dans un essai, la fréquence de l'anticorps humain anti-souris (AHAS) s'est établie à 3,5 % (6/172) chez les 172 patients ayant reçu SIMULECT^{MD}; toutefois, comme 4 des 6 patients présentant des AHAS avaient également reçu de l'OKT 3, la fréquence pourrait n'être que de 1,2 % (2/172).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données pharmacocinétiques chez l'animal

On a évalué l'exposition générale au basiliximab dans le cadre d'études de toxicité d'une durée de 4 semaines chez des singes rhésus à qui l'on a administré des doses variant de 0,5 à 5 mg/kg à intervalles de 3 ou 4 jours. Une étude sur le développement embryo-fœtal a également été réalisée chez des singes macaques de Buffon ayant reçu des doses de 1 et de 5 mg/kg tous les 4 jours (du 20^e au 48^e jour de la gestation). Dans un cas comme dans l'autre, on a mesuré les concentrations sériques de basiliximab après la prise d'une dose unique ainsi qu'au terme d'une période de 3 ou 4 semaines d'administration de doses multiples.

Chez les singes rhésus, les concentrations maximales ont atteint en moyenne 155 mg/mL (mâles) et 186 mg/mL (femelles) après l'administration d'une dose unique de 5 mg/kg, et 463 mg/mL (mâles) et 295 mg/mL (femelles) par suite de la prise de multiples doses de 5 mg/kg. Chez les femelles

macaques de Buffon en gestation ayant reçu la même dose, les concentrations maximales étaient légèrement inférieures, s'établissant à 77,1 mg/mL (dose unique) et à 130 mg/mL (doses multiples).

L'exposition par suite de l'administration de doses variant de 0,5 à 5 mg/kg était proportionnelle ou quasi proportionnelle à celle obtenue par suite de l'administration d'une dose unique. Après l'administration de doses multiples, l'exposition au basiliximab était, chez plusieurs animaux, inférieure à ce qu'elle était chez les mêmes animaux après l'administration d'une dose unique, plus particulièrement dans les groupes ayant reçu de faibles doses (0,5, 1,0 ou 1,5 mg/kg), et ce, dans chacune des études. Cette réduction de l'exposition au basiliximab pourrait être imputable soit à la formation d'anticorps anti-basiliximab soit à une forte concentration de récepteurs de l'interleukine 2 solubles (sIL-2R) chez certains singes. Cela dit, la réponse des anticorps ou des récepteurs sIL-2R demeurait faible et avait un effet minime, voire nul, aux doses plus élevées étudiées. L'administration répétée de doses de 4,5 et de 5 mg/kg de basiliximab a donné lieu à une légère accumulation du médicament, reflet de sa demi-vie de 5 à 7 jours et de son administration 2 fois par semaine.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicité suivantes ont été réalisées : étude de toxicité par suite de l'administration du produit par voie intraveineuse d'une durée de 4 semaines chez le singe rhésus, étude de toxicité par suite de l'administration du produit par voie intraveineuse d'une durée de 4 semaines chez le singe rhésus suivie d'une période de rétablissement de 8 semaines, étude de toxicité par suite de l'administration du produit par voie intraveineuse d'une durée de 39 semaines chez le singe rhésus suivie d'une période de rétablissement de 13 semaines et études portant sur la tolérance intraveineuse locale chez le lapin. Les résultats de ces études montrent que le basiliximab était bien toléré chez le singe rhésus pendant 39 semaines (à une dose pouvant atteindre 24 mg/kg par semaine) et qu'il ne présentait aucun potentiel d'irritation intraveineuse locale chez le lapin (concentration maximale : solution à 0,4 %). Durant l'étude de 39 semaines, la plus forte dose administrée chez le singe rhésus (24 mg/kg) a produit une exposition générale (ASC) environ 1000 fois plus élevée que celle qu'on observe chez les greffés rénaux ayant reçu la dose clinique recommandée en concomitance avec un traitement immunosuppresseur.

Tableau 2 : Études toxicologiques

Espèce	Groupe initial	Voie d'administration	Doses	Durée	Résultats
Singe rhésus	12 M, 12 F	Perfusion intraveineuse	0, 1,5 mg/kg, 2 fois par semaine	4 semaines	bien toléré sans incidence de toxicité
Singe rhésus	20 M, 20 F	Injection intraveineuse	0, 0,5, 1,5, 4,5 mg/kg, tous les 4 jours	4 semaines; 8 semaines de rétablissement	bien toléré sans incidence de toxicité
Singe rhésus	16 M, 16 F	Injection intraveineuse en bolus lent	0, 6, 12, 24 mg/kg par semaine	39 semaines; 13 semaines de rétablissement	bien toléré sans incidence de toxicité
Lapin	4 M, 5 F	Perfusion intraveineuse	solution à 0,0167, 0,05 ou	Dose unique; 4 minutes	aucune toxicité à aucune irritation locale

			0,1 %	raison de 0,5 mL/min	
Lapin	3 M, 3 F	Perfusion intraveineuse (répétée)	solution à 0,13 ou 0,4 %	Dose unique; 4 minutes raison de 0,5 mL/min	bien toléré à une concentration pouvant atteindre 0,4 %

Mutagenicité et effets toxiques sur l'appareil reproducteur

Le basiliximab a été évalué au cours d'une épreuve de mutation génique faisant appel à *Salmonella* (Ames), d'une épreuve d'aberration chromosomique fondée sur des cellules V79 (voir le Tableau 3) et d'une étude du développement embryo-fœtal chez le singe macaque de Buffon par suite d'une administration intraveineuse (voir le Tableau 4). Les résultats de ces études montrent que le basiliximab n'est à l'origine d'aucun signe de mutagenicité ni d'aberration chromosomique, et n'a donné lieu à aucune toxicité maternelle, embryotoxicité ni tératogénicité chez les femelles macaques de Buffon en gestation (à des doses pouvant atteindre 5 mg/kg, 2 fois par semaine).

Tableau 3 : Mutagénicité

Méthode	Souche	Voie d'administration	Doses	Résultats
Épreuve de mutagénicité bactérienne	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>in vitro</i>	8, 40, 200, 1 000, 2 000 µg/lame; 312,5, 625, 1 250, 2 500, 5 000 µg/lame	aucun potentiel de mutagénicité dans ces conditions
	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	312,5, 625, 1 250, 2 500, 5 000 µg/lame	aucun potentiel de mutagénicité dans ces conditions
Épreuve d'aberration chromosomique	<i>Macaca mulatta</i>	<i>in vitro</i>	2 240,7, 4 090,9, 5 000,0 µg/lame et 2 924,0, 3 823,6, 5 000,0 µg/lame (sans S9), 1 833,3, 3 347,2, 5000,0 µg/lame et 1 833,3, 2 738,6, 5000,0 µg/lame (avec S9)	aucun potentiel clastogène dans ces conditions

Tableau 4 : Effets toxiques sur l'appareil reproducteur

Espèce	Voie d'administration	Doses	Durée	Résultats
Singe macaque de Buffon	Bolus intraveineux, 2 fois par semaine	1 et 5 mg/kg	Tous les 3 ou 4 jours, du 20 ^e au 48 ^e jour de gestation	absence de toxicité chez la mère, d'embryotoxicité et de tératogénicité

Aucune étude expérimentale officielle n'a été menée sur les effets potentiels du basiliximab sur la fertilité (voir la rubrique *Populations particulières : Fertilité*).

RÉFÉRENCES

Amlot PL *et al.* Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, vol. 60 (7), p. 748-756, 1995.

Austen KF. Disorders of immune-mediated injury. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed; New York: McGraw-Hill, p.1860-69, 1998.

Bamgbola FO, Del Rio M, Kaskel JF, et al. Non-cardiogenic pulmonary edema during basiliximab induction in three adolescent renal transplant patients. *Pediatr Transplant*; 7:315-20, 2003.

Barros BR, Rocha V, Garcia VD, et al. Anaphylactic shock after treatment with basiliximab. *Transplant Proc*; 35:579, 2003.

Baudoin V, Crusiaux A, Haddad E, et al. Anaphylactic shock caused by immunoglobulin E sensitization after retreatment with a chimeric anti- interleukin-2 receptor monoclonal antibody basiliximab. *Transplantation*; 76(3):459-63, 2003.

Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan B et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342:605-612, 2000.

Ito S, Watanabe Y, Mitsuhashi N. A case of Simulect[®]- induced acute hypersensitivity in a patient after living renal transplantation. The 258th Meeting of Okayama Branch of Japanese Society of Urology. Dec 13 2003, 8, 2003.

Jeyarajah DR, Thistlethwaite JR. General aspects of cytokine-release syndrome: timing and incidence of symptoms. *Transplant Proc*; 25(2) (1 Suppl April):16-20, 1993.

Kahan BD, Rajagopalan RP, Hall ML. Reduction of acute cellular rejection in renal allograft patients with basiliximab (Simulect[®]™). American Society of Transplantation Surgeons May 14-16, 1997, Chicago (IL), résumé A-3.

Kasuhiro N, Yoshinobu I, Tadaaki Y, et al. Severe asthma complicated by large mucoid impaction: successful removal with balloon catheter. *Jpn J Resp Soc*; 42(10):914-18, 2004.

Kazuhide S, Yuki N, Hidemitsu W, et al. A study of seven new renal transplant patients who used basiliximab. *Japanese Journal of Transplantation*; The 38Th Annual Meeting of the Japanese Society for Transplantation; Oct 17-19 2002, 2002.

Kazuhide S, Ritsu U, Maki A, et al. Clinical study on basiliximab-induced immunosuppressive therapy for 18 cases of new renal transplantation. The 36th Meeting of Japanese Society of Renal Transplantation. Jan 29-31 2003.

Kovarik J-M *et al.* Pharmacokinetics and immunodynamics of chimeric IL-2 receptor monoclonal antibody SDZ CHI 621 in renal allograft recipients. *Transplantation Int.*, vol. 9, suppl. 1, p. S32-33, 1996.

Kovarik, J-M *et al.* Prolonged immunosuppressive effect and minimal immunogenicity from chimeric (CD25) monoclonal antibody SDZ CHI 621 in renal transplantation. *Transplantation Proceedings*, vol. 28 (2), p. 913-914, 1996.

Leonard PA, Woodside KJ, Gugliuzza KK, *et al.* Safe administration of humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation*; 74(12):1697-1700, 2002.

Nashan, B *et al.* Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *The Lancet*, Vol. 350, p. 1193-1198, 1997.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSIMULECT^{MD} (basiliximab)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de SIMULECT^{MD} pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SIMULECT^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Veillez lire attentivement ce dépliant du début à la fin avant de vous faire administrer ce médicament.

- Conservez ce dépliant, car vous voudrez peut-être le relire.
- Si vous avez d'autres questions, consultez votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien.

Suivez toutes les instructions du médecin à la lettre. Il est à noter qu'elles pourraient ne pas concorder avec les renseignements généraux contenus dans le présent dépliant.

Ce qu'est SIMULECT^{MD} :

SIMULECT^{MD} est un immunosuppresseur.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

SIMULECT^{MD} est administré aux adultes qui reçoivent une greffe de rein. Il aide à prévenir le rejet de l'organe greffé au cours des 4 à 6 premières semaines qui suivent la transplantation, période durant laquelle le corps est le plus susceptible de rejeter le rein greffé. Vous recevrez d'autres médicaments pour aider à protéger votre nouveau rein durant ce temps (par exemple, de la cyclosporine pour micro-émulsion), et vous devrez continuer de prendre certains de ces médicaments tous les jours après avoir quitté l'hôpital. SIMULECT^{MD} vous sera administré seulement au cours de la période qui précède et qui suit immédiatement la transplantation.

Comment agit-il :

SIMULECT^{MD} est un type de médicament appelé immunosuppresseur. Les immunosuppresseurs ont pour

effet d'atténuer la réaction de l'organisme aux choses qui lui sont étrangères, tel un organe greffé. SIMULECT^{MD} agit en empêchant le système immunitaire de produire le type particulier de cellules qui s'attaquent au greffon et entraînent son rejet. SIMULECT^{MD} se lie à un type de globule blanc appelé *lymphocyte*. Les lymphocytes participent dans une mesure déterminante à la réaction de rejet.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas recevoir SIMULECT^{MD} si :

Vous avez déjà présenté une réaction allergique au basiliximab, aux protéines cellulaires de souris ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans SIMULECT^{MD}, dont la liste figure ci-dessous à la rubrique **Les ingrédients non médicinaux**. La personne qui croit avoir déjà eu une réaction allergique à l'un de ces ingrédients doit le faire savoir à son médecin.

Utilisation chez les personnes âgées (65 ans et plus)

SIMULECT^{MD} peut être administré à des personnes âgées. Bien qu'on dispose d'une expérience limitée sur l'emploi de SIMULECT^{MD} chez les personnes âgées, aucune donnée ne laisse entendre que des précautions particulières doivent être prises lorsqu'on traite des personnes âgées.

Utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement

Si vous êtes enceinte ou croyez l'être, dites-le à votre médecin avant la transplantation. Vous ne devriez pas recevoir SIMULECT^{MD} si vous êtes enceinte, à moins que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques qu'il peut comporter.

Si vous allaitez, dites-le à votre médecin. Le basiliximab, ingrédient actif contenu dans SIMULECT^{MD}, peut passer dans le lait maternel et faire du tort à votre bébé. N'allaitiez pas après avoir reçu SIMULECT^{MD} et abstenez-vous de le faire pendant 4 mois après avoir reçu la dernière dose.

Utilisation chez les femmes aptes à procréer

Utilisez une méthode contraceptive adéquate pour prévenir la grossesse et continuez de vous en servir pendant 4 mois après avoir reçu la dernière dose de SIMULECT^{MD}.

Utilisation chez les enfants

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez les enfants. La sûreté d'emploi et l'efficacité de SIMULECT^{MD} chez l'enfant n'ont pas été établies, et les données pharmacocinétiques sont très limitées. Aucune étude n'a été réalisée chez les nouveau-nés ou les enfants de moins de 2 ans.

Capacité à conduire et à faire fonctionner des machines

Il n'est pas à prévoir que SIMULECT^{MD} altèrera votre capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines.

L'ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif contenu dans SIMULECT^{MD} est le basiliximab.

Les ingrédients non médicinaux :

Dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate de disodium, chlorure de sodium, saccharose, mannitol, glycine et eau stérile (ajoutée au moment de la préparation à l'emploi).

Cette liste comprend les ingrédients inactifs standards qui sont nécessaires pour conserver SIMULECT^{MD} et le préparer en vue d'une administration intraveineuse.

La présentation :

SIMULECT^{MD} est offert en flacons; chaque flacon contient 20 mg de basiliximab.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Vous devez aviser votre médecin ou une infirmière le plus rapidement possible si vous éprouvez des symptômes imprévus durant votre traitement par SIMULECT^{MD} et au cours des 4 mois qui suivent ce traitement, et ce, même si vous ne croyez pas qu'ils soient liés au médicament (voir la rubrique Effets secondaires et mesures à prendre)

Faites attention avec SIMULECT^{MD} :

- si vous avez déjà fait l'objet d'une transplantation qui a échoué peu de temps après, ou
- si vous avez déjà été admis au bloc opératoire en vue d'une transplantation qui, en fin de compte, n'a pas été réalisée.

Dans ces situations, vous pourriez avoir déjà

reçu SIMULECT^{MD}. Votre médecin vérifiera si cela a été le cas et discutera avec vous de la possibilité de répéter le traitement par SIMULECT^{MD}.

- Si vous devez recevoir un vaccin, parlez-en d'abord à votre médecin pour qu'il vous conseille à ce sujet.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- SIMULECT^{MD} ne devrait pas modifier la façon dont agissent les autres médicaments, et les autres médicaments ne devraient pas modifier la façon dont agit SIMULECT^{MD}.
- Néanmoins, si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits achetés sans ordonnance, il est important que vous le disiez à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle de SIMULECT^{MD} administrée en une perfusion ou injection intraveineuse est de 20 mg.

Normalement, deux doses de SIMULECT^{MD} sont administrées. La première dose est administrée juste avant le début de la transplantation, et la deuxième dose, 4 jours après la transplantation. Étant donné que SIMULECT^{MD} s'injecte dans une veine, il doit être administré par un médecin ou une infirmière. SIMULECT^{MD} peut être injecté directement au moyen d'une seringue ou encore administré lentement en perfusion d'une durée de 20 à 30 minutes.

Si vous avez présenté une réaction allergique grave après avoir reçu la première dose de SIMULECT^{MD} ou si vous avez connu des complications après la transplantation, telle la perte du greffon, la deuxième dose de SIMULECT^{MD} ne doit pas vous être administrée.

Surdosage

Si l'on vous administre une dose trop élevée de SIMULECT^{MD}

Un surdosage de SIMULECT^{MD} ne devrait pas provoquer d'effets secondaires immédiats, mais il pourrait prolonger la période durant laquelle l'activité du système immunitaire est réduite. Si l'on vous administre une dose excessive de SIMULECT^{MD}, votre

médecin surveillera les effets que cela pourrait avoir sur votre système immunitaire et les traitera s'il y a lieu.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, SIMULECT^{MD} peut causer des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

On a signalé des réactions allergiques graves soudaines chez des patients traités par SIMULECT^{MD}. Si vous notez des signes soudains d'allergie tels que éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, battements de cœur accélérés, étourdissements et sensation de tête légère, essoufflement, éternuements, respiration sifflante ou difficulté à respirer, réduction marquée du débit urinaire ou tout nouveau symptôme, par exemple une fièvre et des symptômes rappelant ceux de la grippe, dites-le sans tarder à votre médecin ou à une infirmière.

Vous devrez probablement prendre plusieurs médicaments en plus de SIMULECT^{MD}. Vous pourriez ressentir des effets secondaires provoqués par ces médicaments ou vous sentir mal après la transplantation.

Les effets secondaires le plus souvent signalés ont été les suivants : constipation, nausées, diarrhée, gain de poids, maux de tête, douleur, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, hypertension artérielle (haute pression), anémie, changements dans la chimie du sang (potassium, cholestérol, phosphate, créatinine), complications liées à la plaie chirurgicale et différents types d'infections.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas grave uniquement	Dans tous les cas	
Fréquent	constipation,	√		
	nausées,	√		
	diarrhée,	√		
	gain de poids,	√		
	maux de tête,	√		
	douleur,	√		
	enflure des mains, des chevilles ou des pieds,	√		
	hypertension artérielle (haute pression),		√	
	anémie, changements dans la chimie du sang (potassium, cholestérol, phosphate, créatinine),	√		
	complications liées à la plaie chirurgicale	√		
	différents types d'infections	√		
Peu fréquent	éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire,	√		
	enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps,		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas grave uniquement	Dans tous les cas	
battements de cœur accélérés, étourdissements et sensation de tête légère,	√		
essoufflement		√	
éternuements,	√		
respiration sifflante ou difficulté à respirer,		√	
réduction marquée du débit urinaire,		√	
tout nouveau symptôme, p. ex., une fièvre et des symptômes rappelant ceux de la grippe	√		

- SIMULECT^{MD} ne doit plus être utilisé après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.
- Conservez SIMULECT^{MD} dans son emballage d'origine.
- N'utilisez pas SIMULECT^{MD} si l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de SIMULECT^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

SIMULECT^{MD} doit être conservé au réfrigérateur à une température variant entre 2 et 8 °C. La solution reconstituée peut être conservée à une température variant entre 2 et 8 °C durant 24 heures, ou à la température ambiante durant 4 heures, mais pour des raisons bactériologiques elle devrait être utilisée dès que possible.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

**En ligne, au www.santecanada.gc.ca/medeffet
 Par téléphone, en composant le numéro sans frais
 1-866-234-2345**

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste à l'adresse :
 Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice postal 0701D
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Dernière révision : 18 juillet 2014

SIMULECT est une marque déposée.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au :

1-800-363-8883

Ce dépliant a été préparé par :
 Novartis Pharma Canada inc.
 385, boul. Bouchard
 Dorval QC H9S 1A9