

SIMULECT® 20 MG
Basiliximab
Polvo para solución inyectable y para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIMULECT® 20 MG Polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 20 mg de basiliximab*.

Un ml de la solución reconstituida contiene 4 mg de basiliximab.

* anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano recombinante que actúa contra la cadena- α del receptor de la interleukina-2 (antígeno CD25) producido en una línea celular de mieloma de ratón mediante tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SIMULECT® 20 mg está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico *de novo* en pacientes adultos y pediátricos (1-17 años) (ver sección 4.2). Debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para microemulsión y corticosteroides en pacientes con un panel de anticuerpos reactivos inferior al 80%, o en un régimen inmunosupresor triple de mantenimiento conteniendo ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y azatioprina o micofenolato mofetil.

4.2 Posología y forma de administración

SIMULECT® 20 mg debe ser prescrito sólo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos. SIMULECT® 20 mg debe ser administrado bajo supervisión médica cualificada.

SIMULECT® 20 mg **no debe** ser administrado a no ser que sea absolutamente seguro que el paciente recibirá el injerto e inmunosupresión concomitante.

SIMULECT® 20 mg debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para microemulsión y corticosteroides. Puede utilizarse en un régimen inmunosupresor triple basado en ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y azatioprina o micofenolato mofetil.

Posología

Adultos

La dosis total estándar es de 40 mg, administrada en dos dosis de 20 mg cada una.

La primera dosis de 20 mg debe ser administrada durante las dos horas anteriores al trasplante. La segunda dosis de 20 mg debe ser administrada 4 días después del trasplante. La segunda dosis debe suspenderse en caso de una reacción de hipersensibilidad severa a SIMULECT® 20 mg o de complicaciones postoperatorias tales como pérdida del injerto (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes (1–17 años)

En pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, administrada en dos dosis de 10 mg cada una. En pacientes pediátricos que pesan 35 kg o más, la dosis recomendada es la de adultos, es decir, una dosis total de 40 mg, administrada en dos dosis de 20 mg cada una.

La primera dosis debe administrarse durante las dos horas anteriores al trasplante. La segunda dosis debe ser administrada 4 días después del trasplante. La segunda dosis debe suspenderse en caso de una reacción de hipersensibilidad severa a SIMULECT® 20 mg o de complicaciones postoperatorias tales como pérdida del injerto (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de datos limitados sobre el uso de SIMULECT® 20 mg en ancianos, pero no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente de la de pacientes adultos más jóvenes.

Forma de administración

SIMULECT® 20 mg, una vez reconstituido, puede ser administrado como una inyección intravenosa en bolus o como una perfusión intravenosa durante 20–30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Los pacientes que reciben SIMULECT® 20 mg deben ser tratados en centros equipados y dotados de personal, con un laboratorio adecuado y recursos médicos de apoyo, incluyendo medicación para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad severas.

Los regímenes inmunosupresores que incluyen combinaciones de medicamentos, incrementan la susceptibilidad a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, sepsis e infecciones potencialmente mortales; el riesgo aumenta con una carga inmunosupresora total.

SIMULECT® 20 mg **no debe** ser administrado a no ser que sea absolutamente seguro que el paciente recibirá el injerto e inmunosupresión concomitante.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad severas y agudas (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a SIMULECT® 20 mg como en la reexposición a un tratamiento posterior. Estas incluyen reacciones de tipo anafilactoide tales como erupción, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y síndrome de extravasación capilar. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con SIMULECT® 20 mg y no administrar ninguna dosis posteriormente. Debe tenerse precaución cuando los pacientes que previamente han recibido SIMULECT® 20 mg se vuelvan a exponer a un ciclo posterior de tratamiento con este medicamento. Existe evidencia suficiente de que un subgrupo de pacientes tiene un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad. Estos son pacientes en los cuales, tras la administración inicial de SIMULECT® 20 mg, se interrumpió prematuramente la inmunosupresión concomitante debido, por ejemplo, al abandono del trasplante o a una pérdida temprana del injerto. En alguno de estos pacientes, se observaron reacciones de hipersensibilidad aguda al volver a administrar SIMULECT® 20 mg para un trasplante posterior.

Neoplasmas e infecciones

Los pacientes trasplantados que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, que incluye combinaciones con o sin basiliximab, poseen un riesgo incrementado de desarrollar procesos linfoproliferativos (PLPs) (tales como linfoma) e infecciones oportunistas (tales como citomegalovirus [CMV], virus BK). En ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en pacientes que utilizaban tratamientos inmunosupresores con o sin SIMULECT® 20 mg. En un análisis agrupado de dos ensayos de 5 años de extensión no se observaron diferencias en la incidencia de neoplasias y PLPs entre los tratamientos inmunosupresores con o sin combinación de basiliximab (ver sección 4.8).

Vacunación

No hay datos disponibles sobre los efectos de vacunas vivas e inactivas o de la transmisión de infección por vacunas vivas en pacientes que están recibiendo SIMULECT® 20 mg. Sin embargo, las vacunas vivas no están recomendadas para pacientes inmunosuprimidos. Por lo tanto, debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con SIMULECT® 20 mg. Las vacunas inactivadas pueden ser administradas a pacientes inmunosuprimidos: sin embargo, la respuesta a la vacunación puede depender del grado de inmunosupresión, por lo tanto, la vacunación durante el tratamiento con SIMULECT® 20 mg puede ser menos efectiva.

Uso en trasplante de corazón

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de SIMULECT® 20 mg para la profilaxis del rechazo agudo en receptores de aloinjertos de órganos sólidos distintos del renal. En varios ensayos clínicos de tamaño reducido en receptores de trasplante cardíaco, se han notificado acontecimientos adversos cardíacos graves, tales como, paro cardíaco (2,2%), aleteo auricular (1,9%) y palpitaciones (1,4%), más frecuentemente con SIMULECT® 20 mg que con otros fármacos de inducción.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se esperan interacciones metabólicas fármaco-fármaco, debido a que basiliximab es una inmunoglobulina.

En los ensayos clínicos se han administrado otras medicaciones concomitantes administradas de forma rutinaria en trasplantes de órganos, además de ciclosporina para microemulsión, esteroides, azatioprina y micofenolato mofetil, sin ningún incremento en los efectos adversos. Estas medicaciones concomitantes incluyen antivirales sistémicos, antibacterianos y antimicóticos, analgésicos, antihipertensivos tales como beta-bloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio y diuréticos.

En un ensayo clínico de 172 pacientes tratados con basiliximab se notificaron respuestas con formación de Anticuerpos Anti-Murinos Humanos (AAMH), sin valor predictivo para la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en pacientes no expuestos a muromonab-CD3 (OKT3) y de 4/34 en pacientes que recibieron muromonab-CD3 concomitantemente. El uso de basiliximab no excluye el subsiguiente tratamiento con preparaciones de anticuerpos anti-linfocitos murinos.

En los ensayos en fase III originales, el 14% de los pacientes en el grupo de basiliximab y el 27% de los pacientes en el grupo placebo presentaron, durante los 3 primeros meses post-trasplante, episodios de rechazo agudo que requirieron tratamiento con anticuerpos (OKT 3 o globulina antitimocito/globulina antilinfocito [ATG/ALG]), sin incremento en los efectos adversos o infecciones en el grupo de basiliximab comparado con el grupo placebo.

En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de basiliximab en combinación con un régimen de terapia triple en el que se incluyó azatioprina o micofenolato mofetil. El aclaramiento corporal total de basiliximab se redujo en un promedio del 22% cuando se añadió azatioprina a un régimen consistente en ciclosporina para microemulsión y corticosteroides y en un promedio del 51% cuando se añadió micofenolato mofetil a dicho régimen. El uso de basiliximab en un régimen de terapia triple incluyendo azatioprina o micofenolato mofetil no incrementó los efectos adversos o infecciones en el grupo de basiliximab comparado con placebo (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

SIMULECT® 20 mg está contraindicado durante el embarazo y lactancia (ver sección 4.3). Basiliximab posee efectos inmunosupresores potencialmente peligrosos con respecto al curso de la gestación y a los lactantes expuestos a basiliximab con la leche materna. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 16 semanas después del tratamiento.

No existen datos disponibles en animales o humanos relativos a la excreción de basiliximab por la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta la naturaleza de IgG₁ de basiliximab, cabría esperar su excreción por la leche. Por lo tanto, deberá evitarse la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIMULECT® 20 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Basiliximab se ha estudiado en cuatro ensayos randomizados, doble ciego, controlados con placebo, en receptores de trasplante renal como fármaco de inducción en combinación con los siguientes tratamientos inmunosupresores: ciclosporina para microemulsión y corticosteroides en dos ensayos (346 y 380 pacientes), ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides en un ensayo (340 pacientes) y ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetil y corticosteroides en otro ensayo (123 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se han obtenido de un estudio farmacocinético y farmacodinámico, abierto, en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de efectos adversos: En los cuatro ensayos controlados con placebo mencionados anteriormente, el patrón de efectos adversos en 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de basiliximab fue comparable al observado en los 595 pacientes tratados con placebo. La incidencia global de efectos adversos relacionados con el tratamiento, entre todos los pacientes en los estudios individuales, no fue significativamente diferente entre el grupo de tratamiento de basiliximab (7,1% - 40%) y el grupo placebo (7,6% - 39%).

Pacientes adultos

Los efectos adversos más frecuentemente notificados (> 20%) tras una terapia doble o triple en ambos grupos de tratamiento (basiliximab vs. placebo) fueron estreñimiento, infección del tracto urinario, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hipercaliemia, hipercolesterolemia, complicación postoperatoria de la herida, incremento de peso, incremento de la creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección del tracto respiratorio superior.

Población pediátrica

Los efectos adversos más frecuentemente notificados (> 20%) tras una terapia doble en ambas cohortes (< 35 kg vs. \geq 35 kg de peso) fueron infección del tracto urinario, hipertricosis, rinitis, pirexia, hipertensión, infección del tracto respiratorio superior, infección viral, sepsis y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas: La incidencia global de procesos malignos entre todos los pacientes incluidos en los estudios individuales fue similar entre los grupos de basiliximab y del tratamiento comparador. En general, se registró enfermedad linfoproliferativa/linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de basiliximab comparado con el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron placebo, ambos en combinación con tratamiento inmunosupresor doble o triple. Se notificaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes en el grupo de basiliximab comparado con el 1,2% (7/595) de los pacientes del grupo placebo. En un análisis agrupado de dos ensayos de 5 años de extensión, se observó que la incidencia de PLPs y neoplasias era la misma con basiliximab 7% (21/295) que con placebo 7% (21/291) (ver sección 4.4).

Incidencia de episodios infecciosos: La incidencia global y el perfil de infecciones víricas, bacterianas y fúngicas entre los pacientes tratados con basiliximab o placebo en combinación con un tratamiento inmunosupresor doble y triple, fue comparable entre los grupos. La incidencia global de infecciones fue del 75,9% en el grupo de basiliximab y del 75,6% en el grupo placebo y la incidencia de infecciones graves fue del 26,1% y del 24,8%, respectivamente. La incidencia de infecciones por Citomegalovirus (CMV) fue similar en ambos grupos (14,6% vs. 17,3%), tras un régimen de terapia doble o triple (ver sección 4.4).

La incidencia y causas de muerte tras una terapia doble o triple fue similar en los grupos de basiliximab (2,9%) y placebo (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (basiliximab = 1,3%, placebo = 1,4%). En un análisis agrupado de dos ensayos de cinco años de extensión, la incidencia y causa de muerte fue similar en ambos grupos de tratamiento,

(basiliximab 15%, placebo 11%), siendo los trastornos de tipo cardíaco, como son la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio, la causa principal de muerte (basiliximab 5%, placebo 4%).

Listado de reacciones adversas de notificaciones espontáneas poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en base a notificaciones espontáneas poscomercialización y están organizados por el sistema de clasificación de órganos. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar formalmente su frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad/tipo anafilactoide tales como erupción, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipotensión, taquicardia, insuficiencia respiratoria, síndrome de extravasación capilar (ver sección 4.4). Síndrome de liberación de citoquinas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

4.9 Sobredosis

En ensayos clínicos se han administrado a humanos dosis únicas de basiliximab de hasta 60 mg y dosis múltiple de hasta 150 mg durante 24 días, sin efectos adversos agudos.

Para información sobre la toxicología preclínica ver sección 5.3.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la interleukina, código ATC: L04AC02.

Mecanismo de acción

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano (IgG_{1k}) que actúa contra la cadena- α del receptor de la interleukina-2 (antígeno CD25), el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos-T como respuesta a estímulos antigénicos. Basiliximab se une específicamente y con gran afinidad (valor- K_D 0,1 nM) al antígeno CD25 de los linfocitos-T activados que expresan el receptor de la interleukina-2 (IL-2R), de gran afinidad. Esto impide la unión de la interleukina-2 al receptor, que es una señal crítica para la proliferación de las células-T en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo de órganos. El bloqueo completo y consistente del receptor de la interleukina-2 se mantiene mientras los niveles séricos de basiliximab son superiores a 0,2 μ g/ml (normalmente hasta 4–6 semanas después de la administración). Cuando las concentraciones disminuyen por debajo de este nivel, la expresión del antígeno CD25 vuelve a los valores pretratamiento en 1–2 semanas. Basiliximab no causa mielosupresión.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia de basiliximab en la profilaxis del rechazo de órganos en trasplante renal *de novo*, en ensayos doble ciego controlados con placebo. Los resultados de los dos ensayos pivotaes multicéntricos (722 pacientes en total) de 12 meses de duración, comparando basiliximab con placebo, demostraron que basiliximab, utilizado concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides, reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo, tanto a los 6 (31% vs. 45%, $p < 0,001$) como a los 12 (33% vs. 48%, $p < 0,001$) meses después del trasplante. No hubo diferencia significativa entre los pacientes tratados con basiliximab y placebo en la supervivencia del injerto después de 6 y 12 meses (a los 12 meses 32 pérdidas del injerto en el grupo de basiliximab (9%) y 37 pérdidas del injerto en el grupo placebo (10%)). La incidencia de episodios de rechazo agudo fue sustancialmente inferior en los pacientes que recibieron basiliximab y un régimen inmunosupresor triple.

Los resultados obtenidos de dos ensayos doble ciego, multicéntricos, comparativos de basiliximab con placebo (463 pacientes en total), mostraron que basiliximab reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo durante los 6 meses después del trasplante cuando se utilizó concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y azatioprina (21% vs. 35%) o micofenolato mofetil (15% vs. 27%). Se produjo pérdida del injerto en el 6% de los pacientes tratados con basiliximab y en el 10% de los tratados con placebo a los 6 meses. El perfil de efectos adversos continuó siendo comparable entre los grupos de tratamiento.

En un análisis agrupado de dos ensayos (586 pacientes en total) de cinco años de extensión, abiertos, la proporción de supervivencia del paciente y del injerto combinado no fue estadísticamente diferente para los grupos de basiliximab y placebo. Los ensayos de extensión también demostraron que los pacientes que experimentaron un episodio de rechazo agudo durante el primer año después del trasplante, experimentaron mayor número de pérdidas del injerto y muertes durante el periodo de seguimiento de cinco años que los pacientes que no tuvieron rechazo. Estos acontecimientos no estuvieron influenciados por basiliximab.

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia y seguridad de basiliximab en dos ensayos pediátricos.

En un ensayo no controlado se utilizó basiliximab concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y esteroides en 41 receptores pediátricos de trasplante renal *de novo*. Se produjo rechazo agudo en el 14,6% de los pacientes a los 6 meses post-trasplante y en el 24,3% a los 12 meses. El perfil global de efectos adversos fue coherente con la experiencia clínica general en la población pediátrica con trasplante renal y con el perfil observado en los ensayos controlados de trasplante en adultos.

Un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, randomizado, de 12 meses investigó basiliximab en combinación con ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetil y esteroides en receptores pediátricos de aloinjerto renal. El objetivo principal del ensayo fue demostrar superioridad de esta combinación versus tratamiento con ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetil y esteroides en la prevención de rechazos agudos. De los 202 pacientes, 104 se randomizaron a basiliximab y 98 a placebo. La variable de eficacia primaria, tiempo hasta el primer episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia (RAPB) o fallo de tratamiento definido como pérdida del injerto, muerte o supuesto rechazo en los 6 primeros meses postrasplante, se produjo en el 16,7% de los pacientes tratados con basiliximab y en el 21,7% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se incluyeron, como variable de eficacia primaria, rechazos que se encontraban en el límite, las tasas fueron del 26,0% y del 23,9% respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con basiliximab y con placebo (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). Las tasas de RAPB fueron del 9,4% en el grupo de basiliximab y del 17,4% en el grupo de placebo (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Cuando se incluyeron rechazos que se encontraban en el límite, las tasas fueron del

20,8% y del 19,6% respectivamente (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Los perfiles de seguridad global fueron similares en ambos grupos. Las tasas de incidencia de reacciones adversas y el modelo de reacciones adversas fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento y los esperados para los regímenes de tratamiento y las enfermedades subyacentes.

Inmunogenicidad

De 339 pacientes con trasplante renal tratados con basiliximab y analizados para anticuerpos antiidiotipo, cuatro (1,2%) desarrollaron una respuesta de anticuerpos anti-idiotipo. En un ensayo clínico con 172 pacientes que recibieron basiliximab, la incidencia de Anticuerpos Anti-Murinos Humanos (AAMH) en pacientes con trasplante renal tratados con basiliximab, fue de 2/138 en pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en pacientes que recibieron muromonab-CD3 concomitantemente. Los datos clínicos disponibles sobre el uso de muromonab-CD3 en pacientes previamente tratados con basiliximab sugieren que no está excluido el uso subsiguiente de muromonabCD3 o de otras preparaciones de anticuerpos anti-linfocíticos murinos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Adultos

Se han realizado estudios farmacocinéticos dosis única y dosis múltiple en pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón. La dosis acumulativa osciló de 20 mg a 60 mg. La concentración sérica máxima tras la perfusión intravenosa de 20 mg durante 30 minutos, es de $7,1 \pm 5,1$ mg/l. Existe un incremento proporcional en la C_{max} y AUC desde 20 mg hasta 60 mg, intervalo de administraciones de dosis únicas analizado. El volumen de distribución en estado estacionario fue de $8,6 \pm 4,1$ l. No se ha estudiado completamente la extensión y el grado de distribución a los distintos compartimentos del organismo. Los estudios *in vitro* en los que se utilizaron tejidos humanos indican que basiliximab se une sólo a macrófagos/monocitos y linfocitos activados. La semivida terminal fue de $7,2 \pm 3,2$ días. El aclaramiento corporal total fue de 41 ± 19 ml/h.

En pacientes adultos no se ha observado una influencia clínicamente relevante del peso corporal o el sexo sobre el volumen de distribución o aclaramiento. La semivida de eliminación no estuvo influenciada por la edad, sexo o raza.

Población pediátrica

La farmacocinética de basiliximab fue evaluada en 39 pacientes pediátricos con trasplante renal *de novo*. En niños (1–11 años de edad, n=25), el volumen de distribución en estado estacionario fue de $4,8 \pm 2,1$ l, la semivida fue de $9,5 \pm 4,5$ días y el aclaramiento fue de 17 ± 6 ml/h. El volumen de distribución y el aclaramiento se redujeron en aproximadamente el 50% comparado con los pacientes adultos con trasplante renal. En este grupo de edad, los parámetros de disposición no estuvieron influenciados de manera clínicamente relevante, por la edad (1–11 años), peso corporal (9–37 kg) o área de la superficie corporal ($0,44$ – $1,20$ m²). En adolescentes (12–16 años de edad, n=14), el volumen de distribución en estado estacionario fue de $7,8 \pm 5,1$ l, la semivida fue de $9,1 \pm 3,9$ días y el aclaramiento fue de 31 ± 19 ml/h. La disposición en adolescentes fue similar a la de pacientes adultos con trasplante renal. Se evaluó en 13 pacientes la relación entre la concentración sérica y la saturación del receptor y fue similar a la caracterizada en pacientes adultos con trasplante renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observó toxicidad en los monos rhesus al recibir dosis intravenosas de basiliximab de hasta 5 mg/kg dos veces a la semana durante 4 semanas seguido de un periodo de lavado de 8 semanas o dosis de basiliximab de 24 mg/kg a la semana durante 39 semanas seguido de un periodo de lavado de 13 semanas. En el estudio de 39 semanas, la dosis más elevada resultó en aproximadamente 1.000 veces

la exposición sistémica (AUC) observada en pacientes a los que se les administró la dosis clínica recomendada, junto con tratamiento inmunosupresor concomitante.

No se observó toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad en monos cinomolgous tras inyecciones de basiliximab de hasta 5 mg/kg, administrados dos veces a la semana durante el período de organogénesis.

No se observó potencial mutagénico *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de potasio / fosfato de potasio monobásico
Hidrogenofosfato de disodio anhidro / fosfato de sodio dibásico (anhidro)
Cloruro de sodio
Sacarosa Manitol
Glicina
Nitrógeno

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

La estabilidad física y química de la solución reconstituida se ha demostrado durante 24 horas a 2°C – 8°C o durante 4 horas a temperatura ambiente (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar en refrigeración (entre 2°C y 8°C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

SIMULECT® 20 mg

Vial de vidrio tipo I incoloro, tapón de caucho butilo recubierto con una fluoro-resina de color gris, sujeto por una banda de aluminio que lo rebordea y una cápsula de cierre de polipropileno de color azul, que contiene 20 mg de basiliximab como Polvo para solución inyectable y para perfusión.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Para preparar la solución para perfusión o solución inyectable, añadir asépticamente 5 ml de agua para preparaciones inyectables conforme a la Farmacopea Europea y sin aditivos, al vial que contiene el polvo de Simulect. Agitar el vial suavemente para disolver el polvo, evitando la formación de espuma. Se recomienda que se utilice la solución incolora, transparente a opalescente inmediatamente después de su reconstitución. Los productos reconstituidos deben inspeccionarse visualmente para comprobar

la ausencia de partículas en suspensión antes de su administración. No utilizar si existe presencia de partículas extrañas. Después de la reconstitución se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 24 horas a 2°C – 8°C o durante 4 horas a temperatura ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones antes de usar serán responsabilidad del usuario.

Desechar la solución reconstituida si no se utiliza en las 24 horas siguientes.

La solución reconstituida es isotónica y puede administrarse como una inyección en bolus o diluida a un volumen de 50 ml o superior con 50 mg/ml (5%) de solución salina normal o dextrosa para perfusión.

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de Simulect con otros medicamentos para administración intravenosa, Simulect no debe mezclarse con otros medicamentos y debe administrarse siempre a través de una línea de perfusión separada.

Se ha verificado la compatibilidad con bastantes equipos de perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FABRICANTE

Fabricado por: Patheon Italia SpA, Italia
Acondicionador por: Delpharm Dijon, Francia

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

13 – Enero - 2014

NOVARTIS PHARMA AG, SUIZA

INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

SIMULECT® 20 mg no debe ser administrado a no ser que sea absolutamente seguro que el paciente recibirá el injerto e inmunosupresión concomitante.

Para preparar la solución para perfusión o solución inyectable, añadir los 5 ml de agua para preparaciones inyectables de la ampolla al vial que contiene el polvo de SIMULECT® 20 mg, utilizando técnicas asépticas. Agitar el vial suavemente para disolver el polvo, evitando la formación de espuma. Se recomienda que se utilice la solución incolora, transparente a opalescente inmediatamente después de su reconstitución. Los productos reconstituidos deben inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas en suspensión antes de su administración. No utilizar si existe presencia de partículas extrañas. Después de la reconstitución se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 24 horas a 2°C – 8°C o durante 4 horas a temperatura ambiente. Desechar la solución reconstituida si no se utiliza en ese tiempo. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones antes de usar serán responsabilidad del usuario.

SIMULECT® 20 mg reconstituido se administra como una perfusión intravenosa durante 20 a 30 minutos o como una inyección en bolus. La solución reconstituida es isotónica. Para la perfusión, la solución reconstituida debe diluirse a un volumen de 50 ml o superior con 50 mg/ml (5%) de solución salina normal o glucosa. La primera dosis debe ser administrada durante las dos horas anteriores a la operación de trasplante, y la segunda dosis 4 días después del trasplante. **La segunda dosis no debe administrarse si aparecen reacciones de hipersensibilidad severas a SIMULECT® 20 mg o pérdida del injerto.**

Dado que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de SIMULECT® 20 mg con otras sustancias intravenosas, SIMULECT® 20 mg no debe mezclarse con otras medicaciones/sustancias y debe administrarse siempre a través de una línea de perfusión separada.

Se ha verificado la compatibilidad con los siguientes equipos de perfusión:

Bolsa de perfusión

- Baxter minibag NaCl 0,9%

Equipos de perfusión

- Luer Lock®, H. Noolens
- Equipo de administración i.v. con venteo estéril, Abbott
- Equipo de perfusión, Codan
- Infusomat®, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000® Plumset Microdrip, Abbott
- Equipo básico con venteo, Baxter
- Dispositivo Flashball, Baxter
- Equipo de administración primario con venteo, Imed

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.