

Departamento de registro farmacéutico

**SIMULECT<sup>®</sup>**

**(basiliximab)**

Polvo y disolvente para solución de infusión o inyectable

**Prospecto internacional**

|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| Autor del IPL:            | Sutirtha Roy            |
| Autor del CDS:            | Bruno Duverger          |
| Aprobación por<br>GLC:    | 10 de diciembre de 2013 |
| Fecha de<br>distribución: | 13 de enero de 2014     |
| Número de<br>referencia:  | NP                      |
| Versión del<br>documento: | Última                  |

## **Simulect®**

Inhibidor de interleucina

### **DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**

Un vial de 'Simulect 10 mg' contiene 10 mg de basiliximab.

Un vial de 'Simulect 20 mg' contiene 20 mg de basiliximab.

Se suministra una ampolla con 5 ml de agua para inyectables como disolvente.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

### **Forma farmacéutica**

Viales de vidrio con 10 mg de basiliximab en forma de polvo liofilizado estéril para infusión o inyección intravenosa tras la reconstitución de la solución con 2,5 ml de agua para inyectables.

Viales de vidrio con 20 mg de basiliximab en forma de polvo liofilizado estéril para infusión o inyección intravenosa tras la reconstitución de la solución con 5 ml de agua para inyectables.

### **Sustancia farmacéutica**

Basiliximab.

### **Excipientes**

Un vial de Simulect contiene, además de basiliximab, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de disodio (anhidro), cloruro de sodio, sacarosa, manitol y glicocola. Una ampolla de disolvente contiene agua para inyectables. La formulación carece de conservantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

### **INDICACIONES**

Simulect está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órgano en trasplantes renales *de novo* en pacientes adultos y pediátricos. Simulect se ha de utilizar concurrentemente con ciclosporina para microemulsión e inmunodepresión basada en corticoesteroides, o con triterapia a base de ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides y azatioprina o micofenolato mofetilo.

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

#### **Población destinataria general**

##### **Adultos**

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

##### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes pediátricos (1-17 años)**

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

##### **Pacientes geriátricos ( $\geq 65$ años)**

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

##### **Modo de administración**

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso.

En el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

## **CONTRAINDICACIONES**

Simulect está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a basiliximab o a cualquiera de los componentes de la formulación (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - EXCIPIENTES).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Generales**

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente.

Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

### **Neoplasias e infecciones**

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

## Vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil toxicológico

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

**Incidencia de acontecimientos adversos:** los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

**Antecedentes de uso en adultos:** los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas.

**Experiencia pediátrica:** los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a  $\geq 35$  kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertrichosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

**Incidencia de neoplasias malignas:** en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG.

Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

**Incidencia de episodios infecciosos:** la incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y 24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%).

La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

### **Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto**

Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema. Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

#### **Trastornos del sistema inmunitario**

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

## **INTERACCIONES**

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

### **Comedicación habitual en los trasplantes de órganos**

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo.

En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

### **Anticuerpos humanos antimurínicos**

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

## **MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD**

### **Mujeres en edad de procrear**

Las mujeres en edad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados a fin de evitar el embarazo, que deben seguir utilizando por espacio de 4 meses después de recibir la última dosis de Simulect.

## **Embarazo**

No se dispone de información suficiente sobre el uso de Simulect en mujeres embarazadas. Simulect no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

## **Lactancia**

No hay datos sobre la eliminación de basiliximab en la leche materna de los mamíferos o de la especie humana. No obstante, Simulect puede cruzar la placenta y pasar a la leche humana dado que es una inmunoglobulina de tipo G (IgG<sub>1K</sub>).

Las mujeres que reciben Simulect no deben amamantar durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

## **Fecundidad**

Se desconoce si el basiliximab afecta la fecundidad humana. Tampoco se han realizado estudios formales del posible efecto de Simulect sobre la fecundidad animal (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

## **SOBREDOSIS**

En los ensayos clínicos se administraron dosis únicas de Simulect de hasta 60 mg y dosis de hasta 150 mg de forma repetida durante 24 días sin que se observaran efectos adversos graves.

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Simulect es un anticuerpo monoclonal híbrido murino-humano (IgG1k) dirigido contra la cadena alfa ( $\alpha$ ) del receptor de la interleucina 2 (el antígeno CD25), el cual se expresa en la superficie de los linfocitos T como resultado de la exposición al antígeno. Simulect se une específicamente y con gran afinidad (KD 0,1 nM) al antígeno CD25 de los linfocitos T activados que expresan el receptor de gran afinidad de la interleucina 2 y, por lo tanto, impide la unión de la interleucina 2, que es la señal para la proliferación de los linfocitos T. El bloqueo absoluto y sostenido del receptor de interleucina 2 se mantiene mientras las concentraciones séricas de basiliximab sean superiores a 0,2  $\mu$ g/ml. Cuando las concentraciones disminuyen por debajo de ese nivel, la expresión del antígeno CD25 vuelve al nivel preterapéutico en el plazo de 1 o 2 semanas. Simulect no produce mielodepresión.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Se han realizado estudios farmacocinéticos tras dosis únicas y dosis repetidas en pacientes con trasplante de riñón. Las dosis acumuladas variaban entre 15 mg y 150 mg.

### **Absorción**

La concentración sérica máxima tras la infusión intravenosa de 20 mg durante 30 minutos es de  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. Se observó un aumento proporcional a la dosis en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC hasta la mayor dosis única estudiada de 60 mg.

## **Distribución**

El volumen de distribución en el estado estacionario es de  $8,6 \pm 4,1$  l. La extensión y el grado de distribución en los distintos compartimentos del cuerpo no han sido estudiados lo suficiente. Los estudios realizados en tejidos humanos *in vitro* indican que Simulect se une únicamente a los linfocitos y a los macrófagos o monocitos.

## **Metabolismo**

No procede.

## **Eliminación**

La semivida terminal es de  $7,2 \pm 3,2$  días. La depuración corporal total es de  $41 \pm 19$  ml/h.

## **Características en los pacientes**

El peso o el sexo de los pacientes adultos carece de efectos clínicos importantes sobre el volumen de distribución o la depuración del fármaco. La edad (20-69 años), el sexo o la raza no afectan la semivida de eliminación.

En pacientes adultos con trasplante hepático, el volumen de distribución en el estado estacionario es de  $7,5 \pm 2,5$  l, la semivida es de  $4,1 \pm 2,1$  días y la depuración es de  $75 \pm 24$  ml/h. La pérdida de fármaco a través del fluido ascítico drenado y la hemorragia posquirúrgica acelera la depuración. El menor umbral de concentración saturante del receptor (igual a  $0,1 \mu\text{g/ml}$ ) compensa la depuración rápida de fármaco en dicha población. Así pues, la duración del bloqueo de IL-2R $\alpha$  con una determinada dosis de Simulect es semejante a la que se observa en los pacientes adultos con trasplante renal.

## **Pacientes pediátricos**

La farmacocinética de Simulect se estudió en 39 pacientes pediátricos con trasplante renal *de novo*. En los lactantes y niños (de 1 a 11 años de edad,  $n=25$ ), el volumen de distribución en el estado estacionario es de  $4,8 \pm 2,1$  l, la semivida es de  $9,5 \pm 4,5$  días y la depuración es de  $17 \pm 6$  ml/h. El volumen de distribución y la depuración se reducen un 50% respecto a las cifras de los adultos con trasplante renal. En este grupo de edades, la edad (1–11 años), el peso corporal (9–37 kg) o la superficie corporal ( $0,44\text{--}1,20 \text{ m}^2$ ) no afectan de forma clínicamente significativa los parámetros de disposición. En los adolescentes (de 12 a 16 años de edad,  $n=14$ ), el volumen de distribución en el estado estacionario es de  $7,8 \pm 5,1$  l, la semivida es de  $9,1 \pm 3,9$  días y la depuración es de  $31 \pm 19$  ml/h. El destino del fármaco en los adolescentes es similar al de los adultos con trasplante renal. La relación entre la concentración sérica y la saturación del receptor se evaluó en 13 pacientes y se vio que era similar a la descrita en pacientes adultos con trasplante renal.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de Simulect en la profilaxis del rechazo de órgano en los trasplantes renales *de novo* fue confirmada en estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo. Los resultados de dos estudios cruciales, multicéntricos, de 12 meses de duración, en los que Simulect se comparó con el placebo, indicaron que Simulect, utilizado simultáneamente con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides, reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo tanto en un lapso de 6 meses (31% frente a 45%,  $p<0,001$ ) como

de 12 meses (33% frente a 48%,  $p<0,001$ ) después del trasplante. No hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con Simulect y los que recibieron el placebo respecto a la supervivencia del injerto después de 6 y 12 meses (a los 12 meses, hubo 32 pérdidas del injerto en el grupo de Simulect [9%] y 37 pérdidas del injerto en el grupo de placebo [10%]). La incidencia de episodios de rechazo agudo fue notoriamente inferior en los pacientes que recibieron Simulect y un tratamiento inmunodepresor a base de tres fármacos.

Los resultados obtenidos en dos estudios multicéntricos con doble enmascaramiento, en los que Simulect se comparó con el placebo, indicaron que Simulect reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo durante los 6 meses siguientes al trasplante cuando se utiliza simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y, ya sea azatioprina (21% frente a 35%,  $p=0,005$ , prueba exacta de Fisher), o bien micofenolato mofetilo (15% frente a 27%,  $p=0,046$ , prueba de Kaplan Meier). Al cabo de seis meses se observó la pérdida del injerto en el 6% de los pacientes tratados con Simulect y en el 10% de los que recibieron el placebo. Los acontecimientos adversos siguieron siendo comparables entre los grupos terapéuticos.

En un ensayo sin enmascaramiento, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y de 12 meses de duración, se comparó la administración conjunta de Simulect y ciclosporina para microemulsión añadida inmediatamente después del trasplante, con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra linfocitos T (ATG/ALG) más ciclosporina para microemulsión añadida más tarde. Ambos grupos recibieron corticosteroides y micofenolato mofetilo. En el período de 12 meses posterior al trasplante se apreció un rechazo confirmado por biopsia en el 19% de los pacientes tratados con Simulect y en el 20% de los pacientes tratados con ATG/ALG.

En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años (586 pacientes en total), las tasas de supervivencia combinadas de paciente e injerto no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de Simulect y el placebo. Los estudios ampliados indicaron asimismo que en la población de pacientes que habían experimentado un episodio de rechazo agudo en el curso de un año después del trasplante hubo más pérdidas de injerto y muertes durante el período de seguimiento de cinco años que en la población de pacientes que no habían experimentado rechazos. Simulect no ejerció ninguna influencia sobre estos acontecimientos.

Simulect se utilizó simultáneamente con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides en un ensayo sin grupos de comparación efectuado en pacientes pediátricos con trasplante renal *de novo*. Se observó rechazo agudo en el 14,6% de los pacientes a los 6 meses del trasplante, y en el 24,3% a los 12 meses del trasplante. En términos generales, los acontecimientos adversos coincidían con los que se observan en la población pediátrica de trasplante renal en la práctica clínica y con los de los estudios de trasplantes en adultos con grupos de comparación.

De 339 pacientes con trasplante renal tratados con Simulect y en los que se investigó la formación de anticuerpos antiidiotípicos, cuatro (1,2%) generaron anticuerpos antiidiotípicos. En un ensayo clínico con 172 pacientes que recibieron Simulect, la incidencia de anticuerpos humanos antimurínicos en los pacientes con trasplante renal tratados con Simulect fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que

recibieron muromonab-CD3 concomitantemente. Los datos clínicos disponibles sobre el uso de muromonab-CD3 en pacientes previamente tratados con Simulect avalan la utilización posterior de muromonab-CD3 u otros preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

## **DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

En el modelo sensible del conejo no se observaron signos de irritación local cuando se inyectó una dosis de 4 mg/ml de basiliximab por vía intravenosa.

En macacos de la India no hubo indicios de toxicidad cuando se administraron dosis intravenosas de 5 mg/kg de basiliximab dos veces por semana durante 4 semanas seguido por un período de retirada de 8 semanas, o de 24 mg/kg de basiliximab una vez por semana durante 39 semanas seguido por un período de retirada de 13 semanas. La mayor dosis produjo una exposición sistémica casi 1000 veces superior al AUC de los pacientes con trasplante renal que recibieron la dosis clínica recomendada junto con un tratamiento inmunodepresor.

En macacos de Java no se observó toxicidad materna, toxicidad embrionaria ni teratogenia cien días después del coito tras inyectar bolos intravenosos de hasta 5 mg/kg de basiliximab dos veces por semana durante el período de la organogénesis.

No se han realizado estudios preclínicos formales de los posibles efectos del basiliximab sobre la fecundidad (véase el apartado MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Tampoco se observó poder mutágeno *in vitro*.

## **INCOMPATIBILIDADES**

No se conocen.

## **CONSERVACIÓN**

Simulect debe transportarse y conservarse en refrigeración (entre 2 y 8°C). Véase la caja plegable.

No debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

## **INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

### **Simulect 10 mg**

Para preparar la solución inyectable o de infusión, añada de forma aséptica 2,5 ml de agua de la ampolla al vial que contiene el polvo de Simulect. Agite suavemente el vial para disolver el polvo. Utilice la solución reconstituida, incolora, entre límpida y opalescente lo antes posible, aunque se puede conservar a 2-8°C durante 24 horas o a temperatura ambiente durante 4 horas. Deseche la solución reconstituida si no la utiliza en 24 horas.

La solución reconstituida es isotónica y se puede administrar en bolo intravenoso o diluir hasta un volumen de 25 ml o mayor con solución salina isotónica o solución glucosada al 5% para infusión.

### **Simulect 20 mg**

Para preparar la solución inyectable o de infusión, añada de forma aséptica 5 ml de agua de la ampolla al vial que contiene el polvo de Simulect. Agite suavemente el vial para disolver el polvo. Utilice la solución reconstituida, incolora, entre límpida y opalescente lo antes posible, aunque se puede conservar a 2-8°C durante 24 horas o a temperatura ambiente durante 4 horas. Deseche la solución reconstituida si no la utiliza en 24 horas.

La solución reconstituida es isotónica y se puede administrar en bolo intravenoso o diluir hasta un volumen de 50 ml o mayor con solución salina isotónica o solución glucosada al 5% para infusión.

No hay datos sobre la compatibilidad de Simulect con otras sustancias intravenosas, por eso Simulect no debe mezclarse con otros medicamentos o sustancias y se debe administrar siempre por una guía de infusión separada.

Se ha verificado la compatibilidad de Simulect con los siguientes equipos de infusión:

### **Bolsa de infusión**

- Minibolsa de Baxter con NaCl al 0,9%

### **Equipos de infusión**

- Luer Lock™, H. Noolens
- Equipo de infusión i.v. estéril con toma de aire, Abbott
- Equipo de infusión, Codan
- Infusomat™, Braun
- Sistemas de infusión R 87 plus, Ohmeda
- Microgotero Lifecare 5000™ PlumSet, Abbott
- Equipo de infusión básico con toma de aire, Baxter
- Dispositivo Flashball, Baxter
- Equipo de administración primaria con toma de aire, Imed

La compatibilidad con otros dispositivos comerciales aún no ha sido estudiada.

### **Fabricante:**

Véase la caja plegable.

## **Prospecto internacional**

Información publicada en: enero de 2014

® = marca registrada

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**