

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****SIMULECT®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Basiliximab

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

| | | |
|-------------|-------|-------|
| Basiliximab | 10 mg | 20 mg |
| Excipiente | cs | cs |

Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano de origen ADN recombinante expresado en una línea celular de mieloma de ratón.

La ampolleta con diluyente contiene 5 mL de agua estéril para uso inyectable.

IV. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

SIMULECT® está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal *de novo* en pacientes adultos y en edad pediátrica. Debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina en microemulsión y corticosteroides o en régimen inmunosupresor de mantenimiento triple que incluya ciclosporina en microemulsión, corticosteroides o bien azatioprina, o micofenolato mofetilo.

V.- CONTRAINDICACIONES

SIMULECT® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a basiliximab o alguno de los componentes de la fórmula.

VI.- PRECAUCIONES GENERALES**Generalidades.**

Sólo los médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos prescribirán **SIMULECT®**.

Los pacientes que reciben **SIMULECT®** deben ser tratados en centros provistos del personal y de los equipos médicos de apoyo y analíticos adecuados, incluso de medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda importantes (en menos de 24 horas), tanto en exposiciones iniciales a **SIMULECT®** como en las re-exposiciones en un ciclo terapéutico subsiguiente. Las reacciones son de tipo anafilactoide tales como rash, urticaria, prurito, estornudos, respiración sibilante, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y síndrome de filtración capilar. Ante un cuadro grave de hipersensibilidad, se interrumpirá definitivamente la terapia con **SIMULECT®** y no se administrarán más dosis. Se debe tener precaución cuando los pacientes a los que previamente se les ha administrado **SIMULECT®** sean re-expuestos a un nuevo ciclo terapéutico con este fármaco.

Existe cada vez más evidencia de que un subgrupo de pacientes se encuentra en un riesgo elevado de desarrollar reacciones de hipersensibilidad. Estos son pacientes en los cuales, posterior a la administración inicial de **SIMULECT®**, se les discontinuó prematuramente la inmunosupresión concomitante, debido por ejemplo, al abandono del trasplante o a la pérdida temprana del injerto. Se observaron reacciones de hipersensibilidad aguda cuando se readministró **SIMULECT®** por un trasplante subsiguiente en algunos de estos pacientes.

Neoplasias e Infecciones.

Los pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunosupresor de asociación con o sin **SIMULECT®** tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos (LPD) (como el linfoma) e infecciones oportunistas (como el citomegalovirus, CMV). En los estudios clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en pacientes tratados con regímenes inmunosupresores con o sin **SIMULECT®**. En un análisis combinado de dos estudios de extensión de cinco años, no se encontraron diferencias en la incidencia de tumores malignos y LPD entre los regímenes inmunosupresores con o sin **SIMULECT®** (ver *Reacciones Secundarias y Adversas*).

Vacunación.

No existen datos disponibles de los efectos de las vacunas vivas o de las vacunas inactivadas o de la transmisión de la infección por vacunas vivas en pacientes tratados con **SIMULECT®**. Sin embargo, las vacunas vivas no se recomiendan para pacientes inmunodeprimidos. Las vacunas inactivadas pueden ser administradas a los pacientes inmunodeprimidos, sin embargo, la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunosupresión.

VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo.

No existe información adecuada para el uso del medicamento en mujeres embarazadas. **SIMULECT®** no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo si el posible beneficio para la madre excede el riesgo potencial para el feto.

Lactancia.

No hay información en animales o en humanos referentes a la excreción de basiliximab en leche materna. Sin embargo, al ser **SIMULECT®** una inmunoglobulina de tipo G (IgG_{1K}), podría atravesar la placenta y excretarse en la leche humana.

Las mujeres que reciben **SIMULECT®** deben abstenerse de amamantar durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

Mujeres en edad de procrear.

Deben usarse medidas anticonceptivas para prevenir el embarazo y continuar su uso por 4 meses después de la última administración de **SIMULECT®**.

VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad.

SIMULECT® se ha estudiado en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en receptores de trasplante renal: en dos estudios los pacientes se trataron simultáneamente con ciclosporina en microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes), en un estudio, los pacientes se trataron concomitantemente con ciclosporina en microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en otro estudio, los pacientes se trataron simultáneamente con ciclosporina en microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

SIMULECT® también se comparó con una preparación de inmunoglobulinas anti-linfocitos T policlonales (ATG/ALG) en un estudio controlado con fármaco activo en receptores de trasplante renal; todos los pacientes se trataron concomitantemente con ciclosporina en microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes en edad pediátrica se han obtenido de un estudio de farmacocinética y farmacodinamia, de diseño abierto, en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de eventos adversos: **SIMULECT®** no pareció contribuir al perfil de eventos adversos de base en los pacientes trasplantados a causa de sus enfermedades subyacentes y de la administración coincidente de inmunosupresores y de otros medicamentos. En los cuatro estudios controlados con placebo, el patrón de eventos adversos en 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de **SIMULECT®** fue indistinguible de los 595 pacientes tratados con placebo. **SIMULECT®** no incrementó la incidencia de eventos adversos graves comparado con el placebo. La incidencia global de eventos adversos relacionados con el tratamiento en todos los pacientes en los estudios individuales no fue significativamente diferente entre el grupo de tratamiento con **SIMULECT®** (7.1%-40%) y el grupo placebo (7.6-39%). En el estudio controlado con fármaco activo, menos pacientes con **SIMULECT®** (11.4%) que con ATG/ALG (41.5%) experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Experiencia en adultos: Los eventos reportados con mayor frecuencia (> 20%) tras una terapia doble o triple en ambos grupos de tratamiento (**SIMULECT®** vs. Placebo o ATG/ALG) fueron estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náusea, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hipercalcemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, incremento de la creatinina sérica, hipofosfatemia, diarrea e infección del tracto respiratorio superior.

Experiencia en niños: Los eventos reportados con mayor frecuencia (> 20%) tras una terapia doble en dos cohortes (<35 Kg vs. ≥35 Kg de peso) fueron infecciones de las vías urinarias, 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 **SIMULECT®** y los del tratamiento comparativo. En general, se registró enfermedad linfoproliferativa/linfoma en 0.1% (1/701) de los pacientes del grupo de **SIMULECT®**, comparado con 0.3% (2/595) de los pacientes que recibieron placebo y 0% de los pacientes tratados con ATG/ALG.

Se reportaron otros procesos malignos en 1.0% (7/701) de los pacientes del grupo de **SIMULECT®**, comparado con 1.2% (7/595) de los pacientes que recibieron placebo y 4.6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se encontraron diferencias en la incidencia de neoplasias y PLPs entre **SIMULECT®** 7% (21/295) y placebo 7% (21/291) en un estudio en conjunto de dos estudios de extensión a cinco años.

Incidencia de episodios infecciosos: La incidencia general y el perfil de episodios infecciosos entre los pacientes sometidos a una terapia doble y triple fueron similares entre los grupos de tratamiento de **SIMULECT®** y placebo (**SIMULECT®**t= 75.9%, placebo o ATG/ALG=75.6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo con **SIMULECT®** y los grupos placebo (26.1% vs. 24.8%). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) fue similar en ambos grupos (14.6% contra 17.3%), tras un régimen de terapia doble o triple.

La incidencia y causas de muerte tras una terapia doble o triple fue similar en los grupos de **SIMULECT®** (2.9%) y de 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 en conjunto de dos estudios de extensión a cinco años la incidencia y causa de muerte se mantuvieron similares en ambos grupos de tratamiento (**SIMULECT®** 15%, placebo 11%), siendo la causa principal de la muerte problemas relacionados con el corazón, como la insuficiencia cardíaca y el infarto al miocardio. (**SIMULECT®** 5%, placebo 4%).

Listado de reacciones adversas reportadas en la farmacovigilancia, (reportes espontáneos post-marketing).

Los siguientes efectos adversos han sido identificados en base a la farmacovigilancia del producto,(reportes espontáneos post-marketing) y están organizados por la clasificación órgano-sistema. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de forma fiable.

Transtornos del sistema inmune

Reacción de hipersensibilidad/Anafilactoide, tales como rash, urticaria, prurito, estornudos, respiración sibilante, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipotensión, taquicardia, insuficiencia respiratoria, síndrome de filtración capilar y síndrome de liberación de citocinas.

IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Debido a que **SIMULECT®** es una inmunoglobulina, no cabe esperar interacciones metabólicas entre fármacos.

Medicamentos generalmente administrados en el trasplante de órganos.

En los estudios clínicos, además de ciclosporina en microemulsión, corticosteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo, se han administrado otros medicamentos concomitantemente de uso habitual en trasplantes de órganos, sin ningún incremento de efectos adversos. Estas medicaciones concomitantes han sido antivirales sistémicos, antibacterianos y antimicóticos, analgésicos, antihipertensivos tales como beta-bloqueadores o bloqueadores de los canales del calcio y diuréticos.

En los estudios originales fase 3, 14% de los pacientes en el grupo de **SIMULECT®** y 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 ATG/ALG), sin incremento de efectos adversos ni de infecciones en el grupo de **SIMULECT®** comparado con el grupo placebo.

En tres estudios clínicos se ha investigado el uso combinando de **SIMULECT®** en un régimen de terapia triple que incluía azatioprina o bien micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de **SIMULECT®** se redujo en promedio 22% cuando se añadió azatioprina a un régimen consistente de ciclosporina en microemulsión y corticosteroides y en promedio 51% cuando se añadió micofenolato mofetilo a dicho régimen. El uso de **SIMULECT®** en un régimen de terapia triple que incluía azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los eventos adversos ni las infecciones en el grupo de **SIMULECT®** comparado con placebo, (ver *Reacciones Secundarias y Adversas*).

Anticuerpo humano anti-murino (AAMH).

En un estudio clínico con 172 pacientes tratados con **SIMULECT®**, se reportó formación de anticuerpos anti-murino humano (AAMH), sin valor predictivo de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en pacientes no expuestos a muromonab –CD3 y 4/34 en pacientes que recibieron muromonab-CD3 concomitantemente. El uso de **SIMULECT®** no excluye un tratamiento subsiguiente con preparados de anticuerpos anti-linfocito murinos.

X.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

No se observaron irritaciones locales en el modelo de sensibilidad del conejo cuando a estos animales se les inyectó por vía intravenosa una dosis de basiliximab de 4 mg/mL.

No se observó toxicidad en macacos de la India (“monos rhesus”) que recibieron dosis intravenosas de basiliximab de hasta 5 mg/kg dos veces a la semana durante 4 semanas, seguido por un periodo de recuperación de 8 semanas ó 24 mg/Kg de basiliximab a la semana por 39 semanas seguido por un periodo de recuperación por 13 semanas. La mayor dosis dio por resultado un aumento de aproximadamente 1000 veces la exposición sistémica (ABC) observada en los pacientes trasplantados de riñón, tratados con la dosis clínica recomendada más tratamiento inmunosupresor concomitante.

No se observó toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenicidad en macacos de Bali (“monos cinomolgos”) 100 días *post coitum* tras inyectar bolos intravenosos de hasta 5 mg/Kg de basiliximab administrado dos veces por semana durante el periodo de organogénesis.

No se observó potencial mutagénico *in vitro*.

XI.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

DOSIS

Población destinada:

Adultos:

La dosis total estándar es de 40 mg, administrada en dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg debe ser administrada durante las 2 horas precedentes al trasplante quirúrgico. No debe administrarse **SIMULECT®** a menos que se tenga la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y la inmunosupresión concomitante. La segunda dosis de 20 mg debe administrarse 4 días después del trasplante. Se suspenderá la segunda dosis si se produce una reacción de hipersensibilidad grave a **SIMULECT®** o pérdida del injerto, (ver *Precauciones Generales*)

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos (1 - 17 años):

En niños con menos de 35 Kg de peso, la dosis total recomendada es de 20mg, administrada en 2 dosis de 10 mg cada una. En niños que pesan 35 Kg o más, la dosis recomendada es la de los adultos, es decir una dosis total de 40 mg, administrada en 2 dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las 2 horas anteriores al trasplante. No debe administrarse **SIMULECT®** a menos que se tenga la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto más inmunosupresión concomitante. La segunda dosis debe ser administrada 4 días después del trasplante. Se suspenderá la segunda dosis si se produce una reacción de hipersensibilidad grave a **SIMULECT®** o pérdida del injerto, (ver *Precauciones Generales*).

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

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

Método de administración

SIMULECT® una vez reconstituido, se administrará en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso.

Instrucciones de uso y manipulación

SIMULECT® 10 mg

Para preparar la solución inyectable o solución para infusión, añadir 2.5 mL de agua estéril para uso inyectable de la ampolleta de 5 mL que acompaña al frasco ampula que contiene **SIMULECT®** en polvo liofilizado. Agitar el frasco suavemente hasta disolver el polvo liofilizado. Utilizar la solución reconstituida que debe ser incolora, de clara a opalescente lo antes posible, aunque puede almacenarse a una temperatura de 2 a 8 °C durante 24 horas o a temperatura ambiente durante 4 horas. Desechar la solución reconstituida si no se utiliza en un plazo de 24 horas.

La solución reconstituida es isotónica y puede ser administrada en bolo o diluida hasta un volumen de 25 mL o más de solución fisiológica o dextrosa al 5% para infusión.

SIMULECT® 20 mg

Para preparar la solución inyectable o solución para infusión, añadir 5 mL de agua estéril para uso inyectable de la ampolleta acompañante al frasco ampula que contiene **SIMULECT®** en polvo liofilizado. Agitar el frasco suavemente hasta disolver el polvo liofilizado. Utilizar la solución reconstituida que debe ser incolora, de clara a opalescente lo antes posible, aunque puede almacenarse a una temperatura de 2 a 8 °C durante 24 horas o a temperatura ambiente durante 4 horas. Desechar la solución reconstituida si no se utiliza en un plazo de 24 horas.

La solución reconstituida es isotónica y puede ser administrada en bolo o diluida hasta un volumen de 50 mL o más de solución fisiológica o dextrosa al 5% para infusión.

Como no se dispone de datos sobre la compatibilidad de **SIMULECT®** con otras sustancias intravenosas, no debe mezclarse **SIMULECT®** con otros medicamentos/sustancias y se deberá administrar siempre por una línea de infusión separada.

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

Bolsa de infusión

- Minibolsa Baxter con NaCl 0.9%

Equipos de infusión

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

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

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa**XII.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

En estudios clínicos se han administrado a humanos dosis únicas de **SIMULECT®** de hasta 60 mg y dosis múltiples de hasta 150 mg durante 24 días, sin efectos adversos agudos.

XIII.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula con 10 mg ó 20 mg de polvo liofilizado y una ampolleta con 5 mL de diluyente.

Caja de cartón con 2 frascos ampula con 10 mg ó 20 mg de polvo liofilizado y dos ampolletas con 5 mL de diluyente.

XIV.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

SIMULECT® deberá ser prescrito sólo por médicos con experiencia en la administración de inmunosupresores tras el trasplante del órgano.

No se use durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 1 año.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**Titular del Registro:**

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35, 4056
Basel, Suiza.

Representante Legal:

Novartis Farmacéutica S.A. de C.V.
Calz. de Tlalpan No. 1779,
Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,
Deleg. Coyoacán, Ciudad de México, México.

XVI.- NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 352M98 SSA IV

CDS/BPI: 12.Abr.2011

Tracking Number: 2010-PSB/GLC-0370-s

®Marca Registrada

NPI: 21.Abr.2015