



RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del Producto: Simulect® 20 mg
(Basiliximab)

Forma Farmacéutica: Liofilizado para inyección IV

Fortaleza: 20 mg/ vial

Presentación: Estuche con un bulbo de liofilizado con una ampolleta con 5 mL de disolvente

Titular del Registro Sanitario, país: Novartis Pharma Schweiz AG, Risch, Suiza.

Fabricante, país: 1. Novartis Pharma SAS, Huningue, Francia.

Ingrediente Farmacéutico Activo

2. Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Ingrediente Farmacéutico Activo y Producto Terminado

3. Ares Trading Uruguay, S.A., Montevideo, Uruguay.

Acondicionador del producto

Número de Registro o Autorización: B-04-289-L04

Fecha de Inscripción: 16 de Diciembre de 2004

Composición: Cada vial contiene:

Basiliximab	20.0 mg
Manitol	
Glicina	
Sacarosa	
Dihidrogenofosfato de potasio	
Cloruro de Sodio	
Fosfato Disodico anhidro	
Nitrógeno	
Ampolleta Disolvente	
Agua estéril	5.0 mL

Plazo de validez: 36 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Simulect está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en los trasplantes renales *de novo* efectuados en pacientes adultos y pediátricos. Simulect se ha de utilizar de forma simultánea con la ciclosporina para microemulsión e inmunodepresión basada en corticosteroides, o en triterapia inmunodepresora de mantenimiento a base de ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y, bien azatioprina o bien micofenolato mofetilo.

Contraindicaciones:

Simulect está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a basiliximab o cualquier otro componente de la formulación (véase excipientes).

Precauciones:

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

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

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en una nueva exposición a una tanda terapéutica posterior, por ejemplo, reacciones de tipo anafilactoide tales como urticaria, prurito, estornudos, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Dichas reacciones no suelen ser frecuentes en los pacientes que reciben Simulect (<1/1000 pacientes). Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva. Se debe ejercer cautela si el paciente vuelve a recibir una segunda tanda terapéutica con este medicamento.

Se tienen cada vez más indicios de que una subpoblación de pacientes es más propensa a experimentar reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes en quienes, tras una primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, por abandono del trasplante o por una pérdida inmediata del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Los pacientes en tratamiento inmunodepresor tras el trasplante quirúrgico son más propensos a sufrir trastornos linfoproliferativos e infecciones oportunistas. Aunque Simulect es un fármaco inmunodepresor, no se han observado hasta la fecha incrementos de trastornos proliferativos o de infecciones oportunistas en los pacientes tratados con Simulect. En un análisis conjunto de dos ensayos de cinco años de extensión, no se apreciaron diferencias con respecto a la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect y el placebo (véase el apartado reacciones adversas).

Advertencias Especiales:

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

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

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en una nueva exposición a una tanda terapéutica posterior, por ejemplo, reacciones de tipo anafilactoide tales como urticaria, prurito, estornudos, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Dichas reacciones no suelen ser frecuentes en los pacientes que reciben Simulect (<1/1000 pacientes). Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva. Se debe ejercer cautela si el paciente vuelve a recibir una segunda tanda terapéutica con este medicamento.

Se tienen cada vez más indicios de que una subpoblación de pacientes es más propensa a experimentar reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes en quienes, tras una primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, por abandono del trasplante o por una pérdida inmediata del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Los pacientes en tratamiento inmunodepresor tras el trasplante quirúrgico son más propensos a sufrir trastornos linfoproliferativos e infecciones oportunistas. Aunque Simulect es un fármaco inmunodepresor, no se han observado hasta la fecha incrementos de trastornos proliferativos o de infecciones oportunistas en los pacientes tratados con Simulect. En un análisis conjunto de dos ensayos de cinco años de extensión, no se apreciaron diferencias con respecto a la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect y el placebo (véase el apartado reacciones adversas).

Efectos Indeseables:

Simulect ha sido estudiado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo, 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 contra linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio con controles activos 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 inocuidad 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 pacientes trasplantados debido a la enfermedad subyacente o a la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos controlados 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 observados más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en todos los pacientes de los estudios individuales no fue significativamente diferente entre el grupo tratado con Simulect (7,1 % - 40 %) y el grupo del placebo (7,6 % - 39 %). En el estudio controlado con un fármaco de referencia, menos pacientes con Simulect (11,4 %) que con ATG/ALG (41,5 %) experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos más frecuentes (> 20 %) tras una 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, hipercalemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, incremento de la creatinina sérica, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas.

Antecedentes de uso pediátrico: los acontecimientos más frecuentes (> 20 %) tras una biterapia en ambas cohortes (< 35 kg frente a ≥ 35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, 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 un tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa/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 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 placebo y en el 4,6 % (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias con respecto a 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 cinco años de extensión.

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

tratados con Simulect o el placebo (Simulect = 75,9 %, placebo o ATG/ALG = 75,6 %). La incidencia de infecciones graves del grupo de Simulect fue parecida a la de los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1 % frente a 24,8 %). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) fue similar en ambos grupos (14,6 % frente a 17,3 %) tras la biterapia o triterapia.

La incidencia y causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares 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 el análisis conjunto de dos estudios de cinco años de extensión, la incidencia y la causa de muertes siguieron fueron constantemente similares en ambos grupos de tratamiento (Simulect 15 %, placebo 11 %), siendo el principal motivo de muerte los trastornos cardíacos (Simulect 5 %, placebo 4 %).

En raras ocasiones (<1/1000) se han producido reacciones de hipersensibilidad o anafilactoides tales como exantema, urticaria, estornudos, sibilancia, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y un síndrome de filtración capilar, así como casos específicos de un presunto síndrome de liberación de citocinas tras la comercialización de Simulect.

Posología y Modo de Administración:

Uso en adultos

Dosis recomendada

La dosis total convencional es de 40 mg, que se divide en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporcionará dentro de las dos horas previas al trasplante quirúrgico. No debe administrarse Simulect a menos que se tenga la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis de 20 mg se administrará cuatro días después del trasplante. No se administrará la segunda dosis si se producen reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o una pérdida del injerto (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Modo de administración

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse ya sea como infusión intravenosa durante 20-30 minutos o bien en forma de bolo intravenoso.

En el apartado Instrucciones de uso y manipulación (y eliminación, si procede) se proporciona más información sobre la reconstitución de Simulect.

Uso en niños y adolescentes (de 1 a 17 años de edad)

Dosis recomendada

En los pacientes de edad pediátrica con menos de 35 kg de peso, 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, repartidos en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse dentro de las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos que se tenga 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. No se administrará la segunda dosis si se producen reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o una pérdida del injerto (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso en ancianos mayores de 65 años

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en las personas mayores de 65 años, no existen pruebas de que los pacientes de edad avanzada requieran una posología diferente de la de los adultos más jóvenes.

Interacción con otros productos medicinales.

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

Además de la ciclosporina para microemulsión, los esteroides, la azatioprina y el micofenolato mofetilo, en los ensayos clínicos se han administrado con Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano sin que se haya observado un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibióticos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensivos tales como los betabloqueantes o los bloqueantes de los canales del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, durante los tres primeros meses posteriores 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 en asociación con una triterapia que incluía azatioprina o micofenolato mofetilo. La depuración (*clearance*) corporal total de 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 Simulect se redujo en un 51 % en promedio cuando se añadió micofenolato a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect en triterapia a base de azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo (véase el apartado Reacciones adversas).

En un ensayo clínico con 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos antimurínicos, sin valor predictivo 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 los linfocitos murinos.

Uso en embarazo y Lactancia:

No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas ni en madres lactantes. Simulect no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo en los casos en que el posible beneficio de la madre justifique el eventual riesgo para el feto.

Las mujeres fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados a fin de evitar el embarazo y deben continuar utilizándolos por espacio de 4 meses después de recibir la última dosis de Simulect.

No hay datos acerca de la excreción de basiliximab en la leche materna de los mamíferos o de la especie humana. No obstante, como Simulect es una inmunoglobulina de tipo G (IgG_{1k}), puede cruzar la placenta y pasar a la leche humana.

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

Efectos en la conducción de vehículos:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

No cabe esperar que Simulect afecte a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis.

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

En un estudio de 4 semanas realizado en macacos de la India, la concentración sin efectos observables fue de 5 mg/kg administrada dos veces por semana, apreciándose una C_{max} sérica de 170 µg/ml. Las concentraciones en los seres humanos son generalmente inferiores a los 10 µg/ml con el régimen recomendado.

Propiedades farmacodinámicas:

Farmacodinamia

Simulect es un anticuerpo monoclonal de naturaleza híbrida murino-humana (IgG_{1k}) dirigido contra la cadena alfa (α) 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 (K_D 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 la interleucina 2 se mantiene mientras las concentraciones séricas de basiliximab sean superiores a 0,2 µg/ml. Cuando las concentraciones disminuyen por debajo de ese nivel, la expresión del antígeno CD25 vuelve a ser la misma que antes del tratamiento en el plazo de 1 o 2 semanas. Simulect no produce mielodepresión.

Ensayos clínicos

Se ha demostrado la eficacia de Simulect en la profilaxis del rechazo de órgano en los trasplantes renales *de novo* mediante estudios con doble enmascaramiento controlados con placebo. Los resultados de dos estudios cruciales (pivotaes), 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 ninguna diferencia significativa entre los pacientes tratados con Simulect y los que recibieron 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 del 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 de dos ensayos 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). Se produjo una pérdida del injerto en el 6 % de los pacientes tratados con Simulect y en el 10 % de los que recibieron placebo a los 6 meses. Los acontecimientos adversos fueron siempre comparables entre los grupos de tratamiento.

En un ensayo sin enmascaramiento, aleatorizado, controlado con un fármaco de referencia 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 contra linfocitos T (ATG/ALG) más ciclosporina para microemulsión añadida más tarde. Ambos grupos recibieron corticosteroides y micofenolato mofetilo. Se produjo un rechazo confirmado por biopsia en el 19 % de los pacientes tratados con Simulect y en el 20 % de los tratados con ATG/ALG a los 12 meses del trasplante.

En un análisis conjunto de dos estudios con extensión 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 extendidos indicaron asimismo que los pacientes que habían experimentado un episodio de rechazo agudo en el curso de un año después del trasplante fueron objeto de más pérdidas de injerto y muertes durante el período de seguimiento de cinco años que los pacientes que no habían experimentado rechazos. Estos acontecimientos no se vieron influenciados por Simulect.

En un ensayo sin controles de comparación efectuado en niños con trasplante renal *de novo* Simulect se utilizó simultáneamente con ciclosporina para microemulsión y esteroides. 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 controlados de trasplantes en adultos.

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 no indican que deba descartarse la utilización subsiguiente de muromonab-CD3 o de otros preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Se han realizado estudios farmacocinéticos tras dosis únicas y dosis repetidas en pacientes receptores de trasplantes de riñón. Las dosis acumuladas variaban de 15 mg a 150 mg.

Absorción

La concentración sérica máxima tras una infusión intravenosa de 20 mg durante 30 minutos es de $7,1 \pm 5,1$ mg/L. Se observa un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC proporcional a la dosis 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 amplitud 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 ± 19 mL/h.

Poblaciones específicas

En los pacientes adultos no se ha observado ninguna influencia clínicamente importante del peso o del sexo sobre el volumen de distribución o la depuración (*clearance*) del fármaco. La edad (20 - 69 años), el sexo o la raza no afectan a la semivida de eliminación.

En los pacientes adultos con trasplante hepático, la disposición del fármaco se caracteriza por un volumen de distribución en el estado estacionario de $7,5 \pm 2,5$ L, una semivida de $4,1 \pm 2,1$ días y una depuración de 75 ± 24 mL/h. La pérdida de fármaco por el fluido ascítico drenado y la hemorragia posquirúrgica ayuda a la depuración. El menor umbral de concentración saturante del receptor (igual a $0,1$ μ g/mL) compensaba la depuración rápida del fármaco en dicha población. Así pues, la duración del bloqueo de IL-2R α con una determinada dosis de Simulect es semejante a la que se observa en los pacientes adultos con trasplante renal.

Niños y adolescentes

Se estudió la farmacocinética de Simulect en 39 pacientes pediátricos con trasplante renal *de novo*. En los lactantes y niños en general (de 1 a 11 años de edad, n = 25), el volumen de distribución en el estado estacionario fue de $4,8 \pm 2,1$ L, la semivida de $9,5 \pm 4,5$ días y la depuración de 17 ± 6 mL/h. El volumen de distribución y la depuración se reducen aproximadamente un 50 % en comparación con los pacientes 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 – 1,20 m²) no afectaron de forma clínicamente significativa a las magnitudes de disposición del fármaco. En los adolescentes (12 – 16 años de edad, n = 14), el volumen de distribución en el estado estacionario fue de $7,8 \pm 5,1$ l, la semivida de $9,1 \pm 3,9$ días y la depuración de 31 ± 19 ml/h. La disposición del fármaco en los adolescentes fue similar a la de los pacientes adultos con trasplante renal. La relación entre la concentración sérica y la saturación del receptor se evaluó en 13 pacientes y los resultados indicaron que era similar a la caracterizada en los pacientes adultos con trasplante renal.

Datos de Toxicidad Preclínica

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

No se observó toxicidad en los macacos de la India que recibieron dosis intravenosas de hasta 5 mg/kg de basiliximab dos veces por semana durante cuatro semanas. La mayor dosis produjo una exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$) casi 20 veces superior a la de los pacientes con trasplante renal que recibieron la dosis clínica recomendada y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

No se observó toxicidad materna, toxicidad embrionaria ni teratogenia en los macacos de Bali 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.

Tampoco se observó poder mutagénico *in vitro*.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto

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 de 2 a 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 intravenosos 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

- Luerlock™, H. Noolens
- Equipo de infusión i.v. estéril con toma de aire, Abbot
- Equipos de infusión, Codan
- Infusomat™, Braun
- Sistemas de infusión R 87 plus, Ohmeda
- Microgotero Lifecare 5 000™ PlumSet, Abbot
- 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 equipos comerciales aún no ha sido estudiada.

El producto no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Fecha de aprobación / revisión texto: 1 de febrero de 2016.