



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BASILIXIMAB
SIMULECT 20 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE P.B.1.063

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores. Inhibidores de interleucina.
Código ATC: L04AC02.

3.1. Farmacodinamia

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano (IgG_{1k}) que actúa contra la cadena α del receptor de la interleucina-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 interleucina-2 (IL-2R), de gran afinidad. Esto impide la unión de la interleucina-2 al receptor, que es una señal crítica para la proliferación de las células T en la respuesta inmunitaria celular implicada en el rechazo de órganos. El bloqueo completo y consistente del receptor de la interleucina-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.

Inmunogenicidad

De 339 pacientes con trasplante renal tratados con basiliximab y analizados para anticuerpos anti-idiotipo, 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-Múridos 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 muromonab-CD3 o de otras preparaciones de anticuerpos anti-linfocíticos murinos.





3.2. Farmacocinética

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 u origen étnico.

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.

3.3. Información preclínica 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*.

4. INDICACIONES

Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal en combinación con un régimen inmunosupresor triple (ciclosporina, esteroides y azatioprina o micofenolato de mofetilo) en pacientes adultos y pediátricos (1 - 17 años).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

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 o de complicaciones postoperatorias tales como pérdida del injerto.

Niños y adolescentes (1 - 17 años)

Niños con peso menor de 40 kg: 20 mg, administrada en dos dosis de 10 mg cada una.

La primera dosis de 10 mg debe administrarse durante las dos horas anteriores al trasplante. La segunda dosis de 10 mg debe ser administrada 4 días después del trasplante. La segunda dosis debe suspenderse en caso de una reacción de hipersensibilidad severa a Simulect o de complicaciones postoperatorias tales como pérdida del injerto.

Niños con peso igual o mayor de 40 kg: 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 o de complicaciones postoperatorias tales como pérdida del injerto.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 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 requieran una dosis diferente de la de pacientes adultos más jóvenes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración.

Simulect, una vez reconstituido, puede ser administrado como una inyección intravenosa en bolus o como una perfusión intravenosa durante 20 - 30 minutos.

6. 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 mofetilo 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%).

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, hipercalemia, hipercolesterolemia, complicación postoperatoria de la herida, incremento de peso, incremento de la creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección del tracto respiratorio superior.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Edad pediátrica

Los efectos adversos más frecuentemente notificados (>20%) tras una terapia doble en ambas cohortes (<35kg vs ≥35kg de peso) fueron: infección del tracto urinario, hipertrichosis, 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 linfo-proliferativa/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).

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.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. Síndrome de liberación de citoquinas.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 mofetilo, 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-Múridos 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 múridos.

En los ensayos en fase III, 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 mofetilo. 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 mofetilo a dicho régimen. El uso de basiliximab en un régimen de terapia triple incluyendo azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los efectos adversos o infecciones en el grupo de basiliximab comparado con placebo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los pacientes que reciben Simulect 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 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 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 cardiaca, insuficiencia respiratoria y síndrome de extravasación capilar. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Simulect y no administrar ninguna dosis posteriormente. Debe tenerse precaución cuando los pacientes que previamente han recibido Simulect 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, 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 para un trasplante posterior.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 linfo-proliferativos (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.

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.

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. 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. 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 puede ser menos efectiva.

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de Simulect 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 que con otros fármacos de inducción.

8.2. Embarazo

Basiliximab posee efectos inmunosupresores potencialmente peligrosos con respecto al curso de la gestación.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





8.4. Fertilidad

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 16 semanas después del tratamiento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

10. 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020

