



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5830**

BUENOS AIRES, 29 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009480-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMULECT / BASILIXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE / 10 mg – 20 mg, aprobada por Certificado N° 47.087.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

RA

CGV

A



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5830**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 97 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIMULECT / BASILIXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE / 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 47.087 y Disposición Nº 3256/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 40 a 41, 53 a 54 y 66 a 67 (rótulos) y 29 a 39, 42 a 52 y 55 a 65 (prospectos).

RA  
02

7



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5 8 3 0

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3256/98 los prospectos autorizados por las fojas 55 a 65 y los rótulos autorizados por la Disposición autorizante ANMAT Nº 3256/98 por las fojas 66 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.087 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

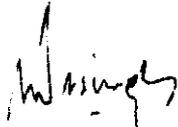
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009480-11-1

DISPOSICION Nº

nc

5 8 3 0

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA  
CS  
①



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5830** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.087 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIMULECT / BASILIXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE / 10 mg – 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3256/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003761-98-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Anexo de Disposición N° 1706/06.-  Anexo de Disposición N° 3256/98.-	Prospectos de fs. 29 a 39, 42 a 52 y 55 a 65, corresponde desglosar de fs. 55 a 65.- Rótulos de fs. 40 a 41, 53 a 54 y 66 a 67, corresponde desglosar de fs. 66 a 67.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

AA  
CD  
9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la  
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
47.087 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de .....

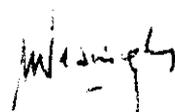
29 AGO 2011

Expediente N° 1-0047-0000-009480-11-1

DISPOSICIÓN N°

**5830**

nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RAA

CS

7

**5 8 3 0**

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**

**Novartis**

---

**Simulect®**

**Basiliximab**

**Inyectable**

**Polvo liofilizado estéril para administración intravenosa directa por infusión**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria suiza**

**FORMULA**

Cada frasco - ampolla con polvo liofilizado estéril contiene:

Basiliximab..... 10 mg

Excipientes: (fosfato de potasio monobásico, fosfato disódico anhidro, cloruro de sodio, sacarosa, manitol y glicina.).....c.s.

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua destilada para inyección..... 2.5 ml

Cada frasco - ampolla con polvo liofilizado estéril contiene:

Basiliximab..... 20 mg

Excipientes: (fosfato de potasio monobásico, fosfato disódico anhidro, cloruro de sodio, sacarosa, manitol y glicina.).....c.s.

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua destilada para inyección..... 5 ml

**ACCION TERAPEUTICA**

**Inhibidor de interleukinas. Clasificación ATC: L04AC02**

**INDICACIONES**

Simulect® está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en trasplante renal “de novo” en pacientes adultos, en niños y adolescentes (1-17 años de edad) y en ancianos (> 65 años). En adultos debe utilizarse de manera concomitante con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides o en régimen inmunosupresor triple que contiene ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y azatioprina o mofetil micofenolato.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

**Acción farmacológica**

Simulect® es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/ humano (IgG1k) que actúa bloqueando la cadena alfa (α) del receptor de la interleukina-2 (antígeno CD25), el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos T como respuesta a estímulos antigénicos. Simulect® se une específicamente (valor  $K_D$  0.1nM) al antígeno CD 25 de los linfocitos T activados que expresan el receptor de la

RAA  
 [Handwritten signature]

[Handwritten signature]  
 Novartis Argentina S.A.  
 Calle 14 de Mayo 1000  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

interleukina-2, de gran afinidad. Esto impide la unión de la interleukina-2 al receptor, que es la señal para la proliferación de las células T. El bloqueo completo y consistente en la cadena  $\alpha$  del receptor de la interleukina-2 se mantiene mientras los niveles séricos de basiliximab son superiores a 0.2  $\mu\text{g/ml}$ . Cuando las concentraciones disminuyen por debajo de este nivel, la expresión del antígeno CD25 vuelve a los valores pretratamiento en 1-2 semanas. Simulect® no causa mielosupresión.

• *Estudios clínicos*

En estudios doble ciego controlados con placebo, se ha demostrado la eficacia de Simulect® en la profilaxis del rechazo de órganos en trasplante renal de novo. Los resultados de dos estudios multicéntricos pivotaes de 12 meses de duración, comparativos de Simulect® contra placebo, demostraron que Simulect® utilizado concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides, reduce de manera significativa la incidencia de episodios de rechazo agudo a los 6 meses (31% vs. 45%,  $p < 0.001$ ) y a los 12 meses (33% vs. 48%,  $p < 0.001$ ) después del trasplante. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida después de 6 y 12 meses en pacientes trasplantados tratados con Simulect® y los tratados con placebo (a los 12 meses se pierden 32 trasplantes con Simulect® (9%) y 37 (10%) con placebo). La incidencia de episodios de rechazo agudo fue sustancialmente menor en los pacientes que recibían Simulect® con un régimen inmunosupresor triple.

Los resultados de dos estudios multicéntricos, doble ciego, donde se compara Simulect® con placebo muestran que Simulect® reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo dentro de los 6 meses después del trasplante cuando se lo utiliza concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y ya sea azatioprina (21% vs. 35%,  $p = 0.005$  Fisher) o mofetil micofenolato (15% vs. 27%,  $p = 0.046$  K-M). El rechazo del trasplante ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con Simulect® y en el 10% de los tratados con placebo dentro de los 6 meses. El perfil de evento adverso se mantiene comparable entre ambos grupos de tratamiento.

Otro estudio activo abierto controlado de 12 meses, aleatorizado comparó Simulect® utilizado concomitantemente con una ciclosporina para microemulsión temprana frente a una preparación de inmunoglobulina policlonal anti-linfocito T (ALT / ALG) con introducción retrasada de ciclosporina para microemulsión. Ambos grupos recibieron corticosteroides y mofetil micofenolato. El rechazo comprobado por biopsia ocurrió en un 19% de pacientes tratados con Simulect® y en un 20% de pacientes tratados con ALT /ALG dentro de los 12 meses post-trasplante.

En un análisis combinado de dos estudios de extensión (586 pacientes en total) las tasas combinadas de sobrevida del paciente y del injerto no fueron estadísticamente diferentes para los grupos Simulect® y placebo. Los estudios de extensión también mostraron que los pacientes que padecían un episodio de rechazo agudo durante el primer año después del trasplante experimentaban más pérdidas del injerto y muertes durante el periodo de seguimiento de 5 años que

Handwritten initials: RPA, W, and a large stylized signature.

Handwritten signature and official stamp of the Argentine Regulatory Agency (ARSA). The stamp includes the text: 'ARSA', 'Bioss', 'Código Técnico - M.N. 15.575', 'Dirección de Asuntos Regulatorios', and 'Academada'.

los pacientes que no presentaban rechazo. Estos eventos no fueron influenciados por Simulect®.

Simulect® fue utilizado concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y esteroides en un estudio pediátrico renal no controlado de receptores de trasplante renal *de novo*. Los rechazos agudos ocurrieron en el 14.6% dentro de los 6 meses post-trasplante y en el 24.3% dentro de los 12 meses. El perfil total de eventos adversos fue consistente con la experiencia clínica general en la población pediátrica de trasplante renal y con el perfil de estudios no controlados en trasplante de adultos.

De 339 pacientes de trasplantados renales tratados con Simulect® y analizados para anticuerpos anti-idiotipo, sólo cuatro (1.2%) desarrollaron una respuesta de anticuerpos anti-idiotipo. De 172 pacientes que recibieron Simulect® en un ensayo clínico, la incidencia de anticuerpos anti-murinos (HAMA) en pacientes con trasplante renal fue de 2 / 138 en pacientes no expuestos a muronomab-CD3 y de 4 / 34 en pacientes que recibieron muronomab-CD3 concomitantemente. Los datos clínicos sobre el uso de muronomab-CD3 en pacientes previamente tratados con Simulect® sugieren que no está excluido el uso posterior de muronomab-CD3 u otras preparaciones de anticuerpos anti-linfocíticos murinos.

- *Datos de seguridad preclínica*

No se evidenciaron signos de irritación local luego de la administración intravenosa de 4 mg/mL de basiliximab en un conejo sensible.

No se observó toxicidad en los monos rhesus que recibieron dosis intravenosas de basiliximab de hasta 5 mg / kg dos veces por semana durante 4 semanas, seguido de un período de descanso de 8 semanas, ni en aquellos que recibieron 24 mg / kg de basiliximab semanales durante 39 semanas, seguido de un período de descanso de 13 semanas. La dosis máxima resultó aproximadamente 1.000 veces mayor que la exposición sistémica (AUC) observada en pacientes con trasplante renal que recibieron la dosis clínica recomendada, junto con la terapia inmunosupresora concomitante.

No se evidenciaron signos de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad en los monos cynomolgous a los 100 días post coito, después de inyecciones intravenosas en bolo de hasta 5 mg / kg de basiliximab administradas dos veces por semana durante el período de organogénesis.

Los ensayos in vitro no revelaron evidencia alguna de potencial mutagénico.

#### Farmacocinética

Se han realizado estudios farmacocinéticos de dosis única y dosis múltiple en pacientes sometidos a un trasplante de riñón. La dosis acumulativa osciló entre 15 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. Existe un incremento de la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC proporcional a la dosis hasta la dosis única más elevada analizada de 60 mg.

- *Distribución*

El volumen de distribución en estado estacionario es de  $8.6 \pm 4.1$  l. No se ha estudiado completamente la extensión y el grado de distribución a los distintos

RA  
AS

compartimientos del organismo. Los estudios *in vitro* en los que se utilizaron tejidos humanos indican que Simulect® se une sólo a linfocitos y macrófagos / monocitos.

- *Eliminación*

La vida media terminal es de  $7.2 \pm 3.2$  días. El aclaramiento (clearance) total es de  $41 \pm 19$  ml/h.

- *Características en pacientes*

En pacientes adultos no se ha observado una influencia clínicamente relevante del peso corporal o el sexo sobre el volumen de distribución o aclaramiento (clearance). La vida media de eliminación no estuvo influenciada por la edad (20-69), sexo o raza.

La disposición en pacientes adultos con trasplante hepático se caracteriza por un volumen de distribución en el estado estacionario de  $7.5 \pm 2.5$  l, una vida media de  $4.1 \pm 2.1$  días y un aclaramiento (clearance) de  $75 \pm 24$  ml/h. Se ha observado que la pérdida del fármaco vía líquido ascítico drenado y las hemorragias post-operatorias contribuyen al aclaramiento (clearance). No obstante, se observó también que este aclaramiento (clearance) más rápido queda compensado por la existencia de un umbral de concentración menor para la saturación de los receptores de  $0.1 \mu\text{g/ml}$  en esta población. Por consiguiente, la duración del bloqueo del IL-2R $\alpha$ , para un mismo nivel de dosis de Simulect® administrado, es similar a la observada en pacientes adultos con trasplante renal.

- *Pediatría*

La farmacocinética del Simulect® fue evaluada en 39 pacientes con trasplante *de novo*. En niños de 1-11 años (n=25) el volumen de distribución en el estado estacionario fue de  $4.8 \pm 2.1$  l, la vida media fue de  $9.5 \pm 4.5$  días y el aclaramiento (clearance) fue de  $17 \pm 6$  ml/h. El volumen de distribución y el aclaramiento (clearance) están reducidos un 50% comparados con los pacientes trasplantados renales adultos. Los parámetros de disposición no se modificaron en forma clínicamente relevante por la edad (1-11 años), el peso (9-37 Kg) o la superficie corporal ( $0.44-1.20$  m<sup>2</sup>) en este grupo etáreo. En adolescentes (edad 12-16 años, n=14), el volumen de distribución en el estado estacionario fue de  $7.8 \pm 5.1$  l, vida media de  $9.1 \pm 3.9$  años y aclaramiento (clearance) de  $31 \pm 19$  ml/h. La disposición en adolescentes era similar a la de pacientes trasplantados renales adultos. La relación entre la concentración sérica y la saturación del receptor fue evaluada en 13 pacientes y fue similar a la caracterizada en los pacientes trasplantados renales adultos.

## POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

### Posología/dosificación

#### *Población destinataria general*

#### Adultos

La dosis total estándar es de 40 mg, administrada en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg debe ser administrada durante las dos horas previas al trasplante. Simulect® no debe ser administrado a menos de tener certeza absoluta que el paciente será trasplantado con la inmunosupresión concomitante. La segunda dosis de 20 mg debe ser administrada 4 días después del trasplante.

RA  
CS

La segunda dosis debe suspenderse si se producen complicaciones post operatorias como pérdida del injerto o reacciones de hipersensibilidad (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

### *Poblaciones especiales*

#### Pacientes pediátricos (1-17 años de edad)

En pacientes pediátricos que pesan menos de 35 Kg, la dosis recomendada es de 20 mg, administrada en dos dosis de 10 mg cada una. En pacientes pediátricos que pesan 35 ó más Kg, la dosis recomendada es la de adultos, es decir, una dosis total de 40 mg, administrada en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas previas al trasplante. La segunda dosis de 20 mg debe ser administrada 4 días después del trasplante. Simulect® no debe ser administrado a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente va a ser trasplantado con la inmunosupresión concomitante. La segunda dosis debe suspenderse si se producen complicaciones post operatorias como pérdida del injerto o reacciones de hipersensibilidad importantes.

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Simulect® en ancianos ( $\geq 65$  años), pero no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### **Modo de administración**

Simulect®, una vez reconstituido, puede ser administrado como infusión intravenosa durante 20-30 minutos o como una inyección en bolo. Para información sobre la reconstitución de Simulect®, ver "INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN".

#### **CONTRAINDICACIONES**

Simulect® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a basiliximab o algún otro componente de la fórmula.

#### **ADVERTENCIAS**

Simulect® debe ser prescripto sólo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos.

Simulect® debe ser administrado a los pacientes en instalaciones equipadas y dotadas de laboratorios adecuados y de recursos médicos de soporte, incluidos los medicamentos para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad.

#### **PRECAUCIONES**

##### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda (menos de 24 horas) tanto con la exposición inicial o la reexposición a un siguiente curso de tratamiento. Esto incluye reacciones anafilactoides tales como exantema, urticaria, prurito, estornudo, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia

RA  
 W

respiratoria y leaking vascular. Ante reacciones de hipersensibilidad severa la terapia con Simulect® debe ser discontinuada permanentemente y no se debe administrar otra dosis. Se debe tener especial cuidado cuando los pacientes que han recibido Simulect® son reexpuestos a un curso subsiguiente de tratamiento. Se está acumulando evidencia de que un subgrupo de pacientes tiene riesgo incrementado de desarrollar reacciones de hipersensibilidad. Estos son pacientes en los cuales, luego de la administración inicial de Simulect®, la inmunosupresión concomitante fue discontinuada prematuramente debido a por ejemplo, la suspensión del trasplante o pérdida temprana del injerto. Se observaron reacciones de hipersensibilidad aguda cuando se readministró Simulect® en el trasplante subsiguiente en algunos de estos pacientes.

### Neoplasias e infecciones

Los pacientes trasplantados que se encuentran en tratamiento inmunosupresor con o sin Simulect® tienen un incremento del riesgo de sufrir enfermedad linfoproliferativa (como por ej. linfoma) e infecciones oportunistas (como por ej. citomegalovirus, CMV). La incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes con tratamiento inmunosupresor con o sin Simulect®. No se hallaron diferencias en la incidencia total de neoplasias y de enfermedad linfoproliferativa / linfoma entre tratamientos inmunosupresivos con o sin Simulect® en un análisis combinado de dos estudios de extensión a 5 años.

### Vacunación

No se dispone información acerca de los efectos de vacunas vivas atenuadas o inactivadas, o de transmisión de la infección por vacunas vivas atenuadas, sobre pacientes tratados con Simulect®. Sin embargo, no se recomiendan las vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunosuprimidos. Las vacunas inactivadas pueden administrarse a pacientes inmunosuprimidos; sin embargo, la respuesta a la vacuna dependerá del grado de inmunosupresión.

### Interacciones

No son de esperar interacciones metabólicas fármaco-fármaco, debido a que Simulect® es una inmunoglobulina.

### *Medicamentos administrados concomitantemente en trasplantes de órganos*

En los ensayos clínicos se han administrado otras medicaciones en forma concomitante: ciclosporina para microemulsión, esteroides, azatioprina y mofetil micofenolato sin observarse incremento en las reacciones adversas. Las medicaciones concomitantes incluyen además antivirales sistémicos, antibacterianos, antimicóticos, analgésicos y antihipertensivos tales como betabloqueantes, bloqueantes cálcicos y diuréticos.

En los estudios originales fase tres, durante los primeros tres meses post-trasplante, 14% de los pacientes en el grupo Simulect® y 27% en el grupo placebo han tenido episodios de rechazo agudo tratados con terapia de anticuerpos (OKT 3 ó ATG / ALG) sin incremento de los eventos adversos o infecciones en el grupo Simulect® comparado con el grupo placebo.

AA  
 CS  
 AS

Novartis Argentina S.A.  
 Fvra. Elba Grossa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Tres estudios clínicos han investigado el uso de Simulect® en combinación con régimen de triple tratamiento que incluye azatioprina o mofetil micofenolato. El total del aclaramiento (clearance) de Simulect® se reduce un promedio de 22% cuando se añade azatioprina al régimen de ciclosporina para microemulsión y corticoides mientras que la reducción promedio es del 51% cuando se añade mofetil micofenolato al régimen de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect® en un régimen de triple tratamiento incluyendo azatioprina o mofetil micofenolato no aumentó los eventos adversos o infecciones en el grupo Simulect® comparado con el grupo placebo.

#### *Anticuerpos Anti-Murinos Humanos (HAMA)*

En un estudio clínico de 712 pacientes tratados con Simulect® se informaron las respuestas de formación de Anticuerpos Anti-Murinos Humanos (HAMA) en pacientes tratados con Simulect®, sin valor predictivo para la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2 / 138 en pacientes no expuestos al muronomab-CD3 y de 4 / 34 en pacientes que recibieron muronomab-CD3 en forma concomitante. El uso de Simulect® no excluye el tratamiento subsiguiente con preparaciones de anticuerpos anti-linfocitos murinos.

#### **Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

No se dispone información suficiente para administrar Simulect® en mujeres embarazadas.. Simulect® no debe ser administrado a mujeres embarazadas, excepto en casos donde el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

##### *Lactancia*

No hay datos de excreción de basiliximab por mama tanto en animales como en humanos. Sin embargo, dado que Simulect® es un anticuerpo tipo inmunoglobulina G (IgG<sub>1k</sub>), puede atravesar la placenta humana y puede ser excretado en la leche materna. Las mujeres que recibieron Simulect® deben evitar amamantar durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

##### *Mujeres en edad reproductiva*

Las mujeres en edad de poder concebir, deben utilizar un adecuado método de anticoncepción para prevenir un posible embarazo y continuar utilizándolo por un período adicional de 4 meses después de haber recibido la última dosis de Simulect®.

##### **Empleo en pediatría**

Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION".

##### **Empleo en ancianos (≥ 65 años)**

Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION".

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Novartis Argentina S.A.  
Form. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

RA  
LH  
S

5830

## Resumen del perfil de seguridad

Simulect® ha sido probado en 4 estudios, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en receptores de trasplante renal: en dos estudios los pacientes fueron tratados concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides (346 y 380 pacientes), en un estudio los pacientes fueron tratados concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticoesteroides (340 pacientes) y en otro estudio los pacientes fueron tratados concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, mofetil micofenolato y corticoesteroides (123 pacientes). Simulect® también ha sido comparado a inmunoglobulinas anti-linfocitarias policlonales (ATG / ALG) en un estudio con controles activos en receptores de trasplante renal; todos los pacientes fueron tratados concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, mofetil micofenolato y corticoesteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en los pacientes pediátricos han sido obtenidos de un estudio farmacocinético y farmacodinámico abierto en pacientes trasplantados renales (41 pacientes).

**Incidencia de eventos adversos:** Simulect® no parece añadir efectos adversos a los pacientes con trasplante de órganos a los ya existentes como consecuencia de la enfermedad subyacente o de la administración de inmunosupresores u otras medicaciones. 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 aquél de los 595 pacientes tratados con placebo. Simulect® no aumentó la incidencia de eventos adversos serios observados cuando se comparó con placebo. La incidencia total de los eventos adversos relacionados con el tratamiento en los estudios individuales no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento: Simulect® (7.1 - 40%) y placebo (7.6 - 39%). En el estudio controlado activo hubo menos pacientes que experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo Simulect® (11.4%) que en el grupo ATG / ALG (41.5%).

**Experiencia en adultos:** Los eventos más comúnmente informados (>20%) durante el tratamiento con doble o triple tratamiento en ambos grupos de tratamiento (Simulect® vs. Placebo o ATG / ALG) fueron constipación, infección del tracto urinario, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hipercalemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida, aumento de peso, aumento de la creatinina, hipofosfatemia, diarrea y aumento de las infecciones del tracto respiratorio superior.

**Experiencia pediátrica:** Los eventos más comúnmente informados (>20%) como resultado del tratamiento con doble tratamiento en ambos cohortes (< 35 Kg vs. ≥ 35 Kg de peso) fueron infección del tracto urinario, hipertricosis, rinitis, hipertensión, infección del tracto respiratorio superior, infección viral, sepsis y constipación.

**Incidencia de neoplasias malignas:** La incidencia total de neoplasias malignas entre los pacientes en estudios individuales fue similar entre Simulect® y los grupos de comparación de tratamiento. En general la enfermedad linfoproliferativa / linfoma ocurrió en el 0.1% de los casos (1 / 701) de los

RA  
 CW  
 AS

pacientes tratados con Simulect® comparado con 0.3% (2 / 595) de los tratados con placebo y 0% (0 / 65) de los pacientes con ATG / ALG. La incidencia de otras neoplasias fue de 1.0% (7 / 701) de los pacientes en el grupo Simulect® comparada con 1,2% en el placebo (7 / 595) y 4.6% (3 / 65) en el grupo ATG / ALG. No se hallaron diferencias en la incidencia de neoplasias y de enfermedad linfoproliferativa / linfoma entre Simulect® 7% (21/295) y placebo 7% (21/291) en un análisis combinado de dos estudios de extensión a 5 años.

**Incidencia de episodios de infección:** La incidencia global y los episodios de infección en los pacientes con doble o triple tratamiento fueron similares entre los grupos Simulect® y placebo (Simulect® = 75.9%, Placebo o ATG / ALG = 75.6%); la incidencia infecciones serias fue similar en los grupos Simulect® y placebo (26.1% vs. 24.8%). La incidencia de infecciones por CMV fue similar en ambos grupos (14.6% vs. 17.3%), siguiendo ya sea el tratamiento con doble o triple terapia.

La incidencia y causa de muertes en los grupos con doble o triple terapia fue similar en el grupo con Simulect® (2.9%) y el placebo o ATG / ALG (2.6%), con la infección como causa más común de muerte en todos los grupos de tratamiento (Simulect® = 1.3%, placebo o ATG / ALG = 1.4%).

En un análisis combinado de dos estudios de extensión a 5 años la incidencia y la causa de muerte permanecieron similares en ambos grupos de tratamiento (Simulect® = 15%, placebo = 11%), siendo los trastornos cardíacos (como insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio) la causa primaria de la muerte (Simulect® = 5%, placebo = 4%).

#### Reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la farmacovigilancia

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en base a notificaciones espontáneas en la etapa de post-comercialización y están organizadas según sistemas de órganos. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria, y que se basa en una población de un tamaño incierto, no siempre es posible efectuar una estimación de su frecuencia.

*Trastornos del sistema inmune:* reacciones de hipersensibilidad / anafilactoide (<1/1000) tales como: erupción, urticaria, prurito, estornudos, jadeos, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipotensión, taquicardia, insuficiencia respiratoria, leaking vascular. Síndrome de liberación de citoquinas.

#### Sobredosificación

En ensayos 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.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

RPA  
 GJ  
 R

## INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

### Simulect 10mg:

Para preparar la solución para infusión / inyectable, añadir asepticamente 2.5 ml de agua para inyección de la ampolla que acompaña al frasco-ampolla que contiene el polvo liofilizado de Simulect®. Agitar suavemente para disolver el polvo. Utilizar la solución reconstituida incolora, clara a opalescente, tan pronto como sea posible, pero puede almacenarse durante 24 horas a temperaturas entre 2° y 8°C o a temperatura ambiente durante 4 horas. Desechar la solución reconstituida si no se utilizara dentro de las 24 horas de preparada.

La solución reconstituida es isotónica y puede administrarse como una inyección en bolo o diluida a volumen de 25 ml ó superior con solución salina fisiológica o dextrosa al 5% para infusión.

### Simulect 20mg:

Para preparar la solución para infusión / inyectable, añadir asepticamente 5 ml de agua para inyección de la ampolla que acompaña al frasco-ampolla que contiene el polvo liofilizado de Simulect®. Agitar suavemente para disolver el polvo. Utilizar la solución reconstituida incolora, clara a opalescente, tan pronto como sea posible, pero puede almacenarse durante 24 horas a temperaturas entre 2° y 8°C o a temperatura ambiente durante 4 horas. Desechar la solución reconstituida si no se utilizara dentro de las 24 horas de preparada.

La solución reconstituida es isotónica y puede administrarse como una inyección en bolo o diluida a volumen de 50 ml ó superior con solución salina fisiológica o dextrosa al 5% para infusión.

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

Se ha verificado la compatibilidad con los siguientes equipos infusión:

#### *Bolsa de infusión*

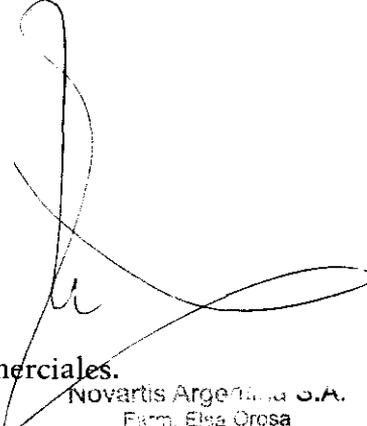
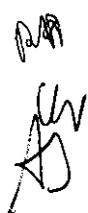
- Minibag Baxter de NaCl 0.9%.

#### *Equipos de infusión*

- Luer Lock™, H. Noolens
- Steril vented i.v. set Abbot
- Infusion set Codam
- Infusomat™, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbot
- Vented basic set, Baxter
- Flashball device, Baxter
- Vented primary administration set, Imed

#### *Incompatibilidades*

No se ha analizado la compatibilidad con otros dispositivos comerciales.

**Condiciones de conservación y almacenamiento**  
Conservar en condiciones de refrigeración (2-8°).

**Presentación:**

Envase con 1 frasco-ampolla con polvo liofilizado y 1 ampolla con diluyente.  
Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente -  
Certificado N° 47.087

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

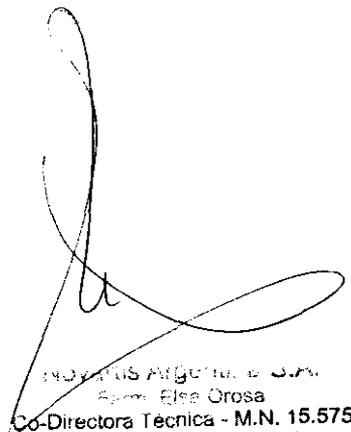
**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPI 12/04/2011

AA  
CZ  
AS



NOVARTIS ARGENTINA S.A.  
Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

**PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA**

**Industria Suiza**

**SIMULECT®**

**BASILIXIMAB**

**Inyectable liofilizado estéril para administración intravenosa directa por perfusión**

**Venta bajo receta archivada**

**Fórmula**

Cada Frasco ampolla con liofilizado estéril contiene:

Basiliximab.....10 mg

Excipientes: (fosfato de potasio monobásico, fosfato disódico anhidro, cloruro de sodio, sacarosa, manitol, glicina.).....c.s.

Cada ampolla de diluyente contiene:

agua destilada para inyectables.....2.5 ml

Conservar a temperaturas entre 2 y 8° C (en heladera)

Posología: Según prescripción médica

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.087

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 ampolla de disolvente.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Lote N°

Fecha de Vencimiento

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

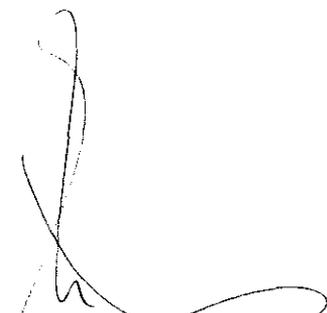
**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

® Marca Registrada

PA  
US  
AS

  
NOVARTIS ARGENTINA S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

**PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA**

**Industria Suiza**

**SIMULECT®**

**BASILIXIMAB**

**Inyectable liofilizado estéril para administración intravenosa directa por perfusión**

**Venta bajo receta archivada**

**Fórmula**

Cada Frasco ampolla con liofilizado estéril contiene:

Basiliximab.....20 mg

Excipientes: (fosfato de potasio monobásico, fosfato disódico anhidro, cloruro de sodio, sacarosa, manitol, glicina.).....c.s.

Cada ampolla de diluyente contiene:

agua destilada para inyectables.....5 ml

Conservar a temperaturas entre 2 y 8° C (en heladera)

Posología: Según prescripción médica

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.087

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 ampolla de disolvente.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Lote N°

Fecha de Vencimiento

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

® Marca Registrada

AAA  
UR  
AS

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada