



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

DISPOSICIÓN N° 2792

BUENOS AIRES, 21 MAR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-1847-14-3 y agregado N° 1-47-17400-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva forma farmacéutica, vía de administración y actualización de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal de nombre comercial SIMULECT, nombre genérico: BASILIXIMAB, autorizada por Certificado N° 47.087.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.



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

DISPOSICIÓN Nº 2792

Que a fojas 290 a 291 y 302 a 304 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 con fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la nueva forma farmacéutica, vía de administración y actualización de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal de nombre comercial SIMULECT, nombre genérico: BASILIXIMAB, autorizada por Certificado Nº 47.087, cuyos datos característicos constan en el Anexo de la Autorización de de Modificaciones adjunto a la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de rótulos y prospectos que constan a fojas 276 a 278 para rótulos y 167 a 211 para prospectos, desglosándose las fojas 276 para rótulos y 167 a 177 para prospectos.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la 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 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº 2792

ARTICULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1847-14-3

Y AGREGADO Nº 1-47-17400-14-8

DISPOSICIÓN Nº 2792

mdg

DR. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° 2792 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: INYECTABLE LIOFILIZADO.

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

Tramitado por expediente N° 1-47-3761-98-7

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Forma Farmacéutica y Vía de Administración	Inyectable liofilizado para administración endovenosa.	Polvo disolvente para solución inyectable o solución para perfusión.
ROTULOS/PROSPECTOS	Anexo Disposición 5830/11	Rótulos Fs. 276 a 278, desglosándose fs. 276. Prospectos Fs. 167 a 211, desglosándose fs. 167 a 177.

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



*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.....del mes de **21 MAR. 2016**

EXPEDIENTE N° 1-47-1847-14-3

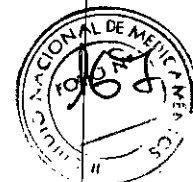
Y AGREGADO N° 1-47-17400-14-8

DISPOSICIÓN N°

**2792**

  
**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



2792

21 MAR. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

Novartis

Simulect®  
Basiliximab  
Inyectable

Polvo y disolvente para solución inyectable o solución para perfusión.

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco - ampolla con polvo liofilizado estéril contiene:

Basiliximab..... 20 mg  
Excipientes: fosfato de potasio monobásico 7,212 mg, fosfato disódico anhidro 0,992 mg, cloruro de sodio 1,608 mg, sacarosa 20 mg, manitol 80 mg y glicina 40 mg.

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua destilada para inyección..... 5 ml

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de interleuquinas. Clasificación ATC: L04AA02

INDICACIONES

Simulect® está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en trasplante renal "de novo" en pacientes adultos y pediátricos para utilizarse de manera concomitante con ciclosporina para microemulsión e inmunosupresión basada en 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 (IgG<sub>1k</sub>) 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<sub>D</sub> 0.1nM) al antígeno CD 25 de los linfocitos T activados que expresan el receptor de la 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 del receptor de la interleukina-2 se mantiene mientras los

9

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aptoderado



niveles séricos de basiliximab son superiores a 0.2 µg/ml. Cuando las concentraciones disminuyen por debajo de este nivel, la expresión del antígeno CD25 vuelve a los valores pretratamiento en 1a2 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 agrupado de dos estudios de 5 años de extensión (586 pacientes en total), abiertos, la proporción de supervivencia del paciente y del injerto combinado no fue estadísticamente diferente 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 los pacientes que no presentaban rechazo. Estos eventos no fueron influenciados por Simulect®.

ORIGINAL

2792



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.

No se han realizado estudios pre-clínicos formales de los potenciales efectos de basiliximab en la fertilidad (Ver MUJERES EN EDAD FÉRTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD)

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  $C_{máx}$  y AUC proporcional a la dosis hasta la dosis única más elevada analizada de 60 mg.

2

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imitzián  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





- *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 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  $41 \pm 1.9$  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 postoperatorias contribuyen al aclaramiento. No obstante, se observó también que este aclaramiento 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 pediátricos con trasplante *de novo*. En infantes y 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 fue de  $17 \pm 6$  ml/h. El volumen de distribución y el aclaramiento 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 ( $0.44-1.20 \text{ m}^2$ ) 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*

2792



ORIGINAL

### Adultos

La dosis total estándar es de 40 mg, administrada en dos dosis de 20 mg cada una.

La primera dosis debe administrarse durante las dos horas anteriores al trasplante. La segunda dosis 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 de injerto.

Simulect® no debe ser administrado a menos de tener certeza absoluta que el paciente recibirá el injerto y la inmunosupresión concomitante. (ver "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. 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 anteriores al trasplante. La segunda dosis 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.

Simulect® no debe ser administrado a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente va a recibir el injerto y la inmunosupresión concomitante. (ver PRECAUCIONES)

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 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 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.

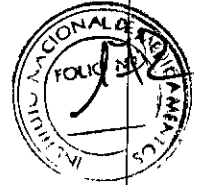
Simulect® debe ser administrado a los pacientes en instalaciones equipadas y dotadas de laboratorios adecuados y de recursos médicos de soporte, incluidos los medicamentos para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad.

9

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtziar  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

2792



## 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 respiratoria y síndrome de extravasación capilar. 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). En estudios clínicos, 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.

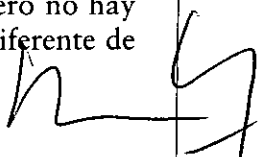
### Pacientes pediátricos (1-17 años)

Simulect® no debe ser administrado a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente va a recibir el injerto y la inmunosupresión concomitante.

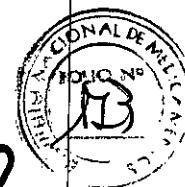
### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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 los pacientes adultos más jóvenes.

9

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



2792

### 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.

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. El aclaramiento corporal total de Simulect se redujo en un promedio de 22% cuando Azatioprina fue adicionada al régimen de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El aclaramiento corporal total de Simulect se redujo en un promedio del 51% cuando fue adicionado 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.

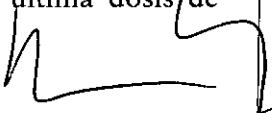
### *Anticuerpos Anti-Murinos Humanos (HAMA)*

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.

### Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

#### *Mujeres en edad fértil*

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®.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

2792



#### *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.

#### *Fertilidad*

No hay datos disponibles sobre el efecto de basiliximab en la fertilidad en humanos. No se han llevado a cabo estudios formales de los potenciales efectos de Simulect en la fertilidad en animales (ver ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS)

## REACCIONES ADVERSAS

### 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

9

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



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, pirexia, 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 (ELP) ocurrió en el 0.1% de los casos (1 / 701) de los pacientes tratados con Simulect® comparado con 0.3% (2 / 595) de los tratados con placebo y 0% de los pacientes tratados 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 ambos 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 y están organizadas según sistemas de órganos. Dado que la

ORIGINAL

2792



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 tales como: erupción, urticaria, prurito, estornudos, jadeos, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipotensión, taquicardia, insuficiencia respiratoria, síndrome de extravasación capilar. 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.*

#### **INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

##### Simulect 20mg:

Para preparar la solución para infusión / inyectable, añadir asépticamente 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*

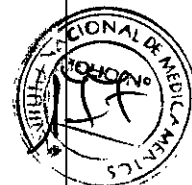
- Luer Lock™, H. Noolens
- Steril vented i.v. set Abbot
- Infusion set Codam

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

9

ORIGINAL

2792



- 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 refrigerado de 2 a 8°C

**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.

CDS 13/01/2014

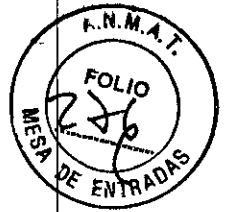
Tracking Number: N/A

9

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



2792



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

**SIMULECT®**

**BASILIXIMAB**

20 mg

Polvo y disolvente para solución inyectable o solución para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

**Fórmula**

Cada frasco ampolla con polvo estéril contiene:

Basiliximab..... 20 mg

Excipientes: fosfato de potasio monobásico 7,212 mg, fosfato disódico anhidro 0,992 mg, cloruro de sodio 1,608 mg, sacarosa 20 mg, manitol 80 mg y glicina 40 mg.

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua destilada para inyección..... 5 ml

**Posología**

Según prescripción médica.

Conservar refrigerado entre 2 y 8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N°47.087

**Contenido**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con polvo estéril y 1 ampolla de solvente.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado