NOVARTIS

SIMULECT®
basiliximabe

APRESENTAÇÕES
Pó liofilizado para infusão intravenosa ou injeção em bolus após reconstituição com 5 mL de água para injetáveis.
Embalagem contendo: 1 frasco-ampola com 20 mg de basiliximabe.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de Simulect® contém 20 mg de basiliximabe.
Excipientes: fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico anidro, cloreto de sódio, sacarose, manitol e glicina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Simulect® está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em transplante renal *de novo,* em adultos e pacientes pediátricos. É para ser utilizado em tratamento imunossupressor concomitante com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides ou em um regime triplo de manutenção imunossupressora contendo ciclosporina para microemulsão, corticosteroide e azatioprina ou micofenolato de mofetila.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de Simulect® na profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal *de novo* foi demonstrada em estudos duplo-cegos placebo-controlados. Os resultados dos dois estudos multicêntricos principais com a duração de 12 meses[1,2], em que se comparou Simulect® com placebo mostraram que Simulect®, utilizado concomitantemente com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides, reduz significativamente a incidência de episódios de rejeição aguda tanto em 6 meses (31% versus 45%, p<0,001) quanto em 12 meses (33% versus 48%, p<0,001) após o transplante. Não houve diferença significativa entre os pacientes tratados com Simulect® e placebo em relação à sobrevida do enxerto em 6 e 12 meses [após 12 meses houve 32 perdas de enxerto com Simulect® (9%) e 37 perdas com placebo (10%)]. A incidência de episódios de rejeição aguda foi substancialmente mais baixa em pacientes tratados com Simulect® e um regime triplo de drogas imunossupressoras.
Os resultados de dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, comparando Simulect® com placebo demonstraram que Simulect® reduz significativamente a incidência de episódios de rejeição aguda em 6 meses após o transplante, quando utilizado concomitantemente com ciclosporina para microemulsão, corticosteroides e azatioprina[3] (21% versus 35%, p=0,005 teste exato de Fisher) ou micofenolato de mofetila[4] (15% versus 27%, p=0,046 K-M). A perda de enxerto nos primeiros 6 meses foi de 6% nos pacientes que recebiam Simulect® e 10% nos pacientes que recebiam placebo. O perfil dos eventos adversos foi comparável entre os grupos de tratamento.
Um estudo aberto randomizado controlado-ativo com duração de 12 meses[5] comparou Simulect®, usado em combinação com ciclosporina para microemulsão iniciada logo após o transplante, e uma preparação de imunoglobulina policlonal antilinfócitos T (ATG/ALG), usada em combinação com ciclosporina para microemulsão com início retardado. Ambos os grupos receberam corticosteroides e micofenolato de mofetila. A ocorrência de rejeição comprovada por biópsia foi de 19% com Simulect® e 20% com ATG/ALG nos pacientes tratados durante 12 meses após o transplante.
Em uma análise combinada de dois estudos de extensão abertos com duração de cinco anos (586 pacientes no total), as taxas de sobrevida do enxerto e do paciente combinadas não foram estatisticamente diferentes para os grupos Simulect® e placebo. Os estudos de extensão também mostraram que pacientes que tiveram um episódio de rejeição aguda durante o primeiro ano após o transplante sofreram mais perdas de enxerto e mortes durante o período subsequente de cinco anos do que os pacientes que não tiveram rejeição. Estes eventos não foram influenciados por Simulect®[6-8].
Simulect® foi utilizado concomitantemente com ciclosporina para microemulsão e esteroides em um estudo não controlado em pacientes pediátricos submetidos a transplante renal *de novo.*[9] Ocorreu rejeição aguda em 14,6% dos pacientes em 6 meses após o transplante, e em 24,3% em 12 meses.
No total, o perfil dos eventos adversos foi consistente com a experiência clínica geral na população pediátrica de transplante renal e com o perfil dos estudos controlados do transplante em adultos.
Dos 339 pacientes submetidos a transplante renal tratados com Simulect® e testados para verificação da formação de anticorpos anti-idiotipos, 4 (1,2%) desenvolveram uma resposta anticorpo anti-idiotipo.[9,5,10] Em um estudo clínico com 172 pacientes que receberam Simulect®, a incidência de AHAM (Anticorpos humanos antimurínicos) em pacientes renais transplantados tratados com Simulect® foi de 2/138 em pacientes não expostos a muromonab-CD3 e 4/34 em pacientes que receberam concomitantemente muromonab-CD3.[11] Os dados clínicos disponíveis sobre o uso de muromonab-CD3

em pacientes previamente tratados com Simulect® sugerem que nada impede o uso subsequente de muromonab-CD3 ou outras preparações de anticorpos murinos antilinfócitos.

Referências Bibliográficas

1. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of Simulect for the prevention of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Integrated Clinical and Statistical Study Report CHIB 201-E-00. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 01 Oct 97. Volume 2[Δ], page 378. [7] (dados em arquivo)

2. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of SDZ CHI 621 for the prevention of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Integrated Clinical and Statistical Study Report CHIB 352-E-00. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 30 Sep 97. Volume 10[Δ] , page 1.[8] (dados em arquivo)

3. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Simulect for the prevention of acute rejection episodes in de novo kidney transplant recipients treated with Neoral, steroids and azathioprin. Study CHI INT 10. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 15 Feb 2000. Volume 6*, page 001. [4] (dados em arquivo)

4. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Simulect in de novo kidney transplant recipients treated with Neoral, steroids and Cellcept for the prevention of acute rejection episodes. Study CHI INT 11. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 11 Feb 2000. Volume 11*, page 001. [5] (dados em arquivo)

5. A multicenter, randomized, open-label trial of Simulect with early Neoral versus Atgam with delayed Neoral in de novo kidney transplant recipients. Study CHI US 01. Novartis Pharmaceutical Corp., East Hanover, NJ, USA. 18 Jan 2000. Volume 14*, page 001. [6] (dados em arquivo)

6. Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trials of Simulect for the prevention of acute cellular rejection in renal allograft recipients: five year survival following open-label study extensions. Study No: CHIB 201-E-01 and CHIB 352-E-01. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 25 Jan 02. [17] (dados em arquivo)

7. Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trials of Simulect for the prevention of acute cellular rejection in renal allograft recipients: five year survival following open-label study extensions. Study No: CHIB 201-E-01 and CHIB 352-E-01 (amendment 1). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 14 Feb 02. [18] (dados em arquivo)

8. Expert Statement. Simulect (basiliximab). CHIB201-E-01 and CHIB352-E-01. Results from 5-year study extensions. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 04 Apr 02. [19] (dados em arquivo)

9. A multicenter, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic, safety and tolerability study of Simulect in pediatric de novo renal transplant recipients. Study CHIB 152-E-00. Novartis Pharmaceutical Corp., East Hanover, NJ, USA. 08 Dec 99. Volume 2*, page 001. [3] (dados em arquivo)

10. Integrated clinical and statistical study report. Study (protocol) no: CHIB 105-E-00. Sandoz Pharma Ltd. Basel, Switzerland. 29 Nov 96. [9] (dados em arquivo)

11. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SDZ CHI 621 for the prevention of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 26 Sep 97. [2] (dados em arquivo)

[Δ] = in the IRD from 1997.
* = in the IRD from March 2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: inibidor de interleucina; código ATC: L04A C02.

Mecanismo de ação

Simulect® é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano (IgG_{1k}) específico contra a cadeia alfa do receptor de interleucina-2 (antígeno CD25), que se encontra presente na superfície dos linfócitos-T em resposta à estimulação antigênica. Simulect® liga-se especificamente com alta afinidade (valor KpK_D 0,1 nM) ao antígeno CD25 nos linfócitos-T ativados expressando uma alta afinidade pelo receptor de interleucina-2 e desta maneira impede a ligação da interleucina-2, sinal para a proliferação das células-T. O bloqueio completo e consistente do receptor da interleucina-2 mantém-se enquanto os níveis séricos de basiliximabe forem superiores a 0,2 mcg/mL. Logo que as concentrações descem

abaixo desse nível, a expressão do antígeno CD25 retorna aos valores de pré-terapêutica no período de 1 - 2 semanas. Simulect® não provoca mielossupressão.

Propriedades farmacocinéticas
Realizaram-se estudos de farmacocinética de dose única e de doses múltiplas com pacientes submetidos a transplante renal. As doses cumulativas variaram de 15 mg até 150 mg.

- Absorção
O pico da concentração sérica após uma infusão intravenosa de 20 mg durante 30 minutos é de 7,1 ± 5,1 mg/L. Verificou-se um aumento proporcional à dose na $C_{máx}$ e na ASC até à dose única testada mais elevada de 60 mg.

- Distribuição
O volume de distribuição no steady state (estado de equilíbrio) é de 8,6 ± 4,1 L. Não se procedeu a um estudo exaustivo da extensão e do grau de distribuição nos vários compartimentos orgânicos. Os estudos in vitro realizados com tecidos humanos indicam que o Simulect® se liga apenas aos linfócitos e macrófagos/monócitos.

- Biotransformação/Metabolismo
Não aplicável.

- Eliminação
A meia-vida terminal é de 7,2 ± 3,2 dias. O clearance (depuração) total é de 41 ± 19 mL/h.

Características nos pacientes
Não se observou qualquer influência clinicamente relevante de peso corporal ou de sexo no volume de distribuição ou depuração em pacientes adultos. A meia-vida de eliminação não foi influenciada por idade (20 a 69 anos), sexo ou raça.
A eliminação em pacientes adultos submetidos a transplante hepático caracteriza-se por um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 7,5 ± 2,5 L, uma meia-vida de 4,1 ± 2,1 dias e uma depuração de 75 ± 24 mL/h. A perda do fármaco por drenagem do líquido ascítico e hemorragia pós-operatória contribuíram igualmente para a depuração. Compensando a depuração mais rápida do fármaco, observou-se um menor limiar de concentração de saturação dos receptores equivalente a 0,1 mcg/mL, registrado nessa população. Assim, a duração do bloqueio IL-2R alfa registrada com um dado nível posológico de Simulect® é semelhante à observada em pacientes adultos submetidos a transplante renal.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
A farmacocinética de Simulect® foi avaliada em 39 pacientes pediátricos submetidos a transplante renal *de novo*. Em adolescentes e crianças (com idade entre 1 e 11 anos, n=25), o volume de distribuição no steady state (estado de equilíbrio) foi de 4,8 ± 2,1 L, a meia-vida foi de 9,5 ± 4,5 dias e o clearance (depuração) foi de 17 ± 6 mL/h.
O volume de distribuição e o clearance (depuração) são reduzidos em torno de 50%, comparados aos pacientes adultos submetidos ao transplante renal. Os parâmetros de eliminação não foram influenciados de forma clinicamente importante pela idade (1 a 11 anos), peso corpóreo (9 – 37 kg) ou superfície corpórea (0,44 a 1,20 m^2) nesta faixa etária. Nos adolescentes (com idade entre 12 e 16 anos, n=14), o volume de distribuição no steady state (estado de equilíbrio) foi de 7,8 ± 5,1 L, a meia vida foi de 9,1 ± 3,9 dias e o clearance (depuração) foi de 31 ± 19 mL/h. A eliminação nos adolescentes foi similar àquela em pacientes adultos submetidos a transplante renal. A relação entre concentração sérica e saturação do receptor foi avaliada em 13 pacientes e apresentou-se similar àquela caracterizada em pacientes adultos submetidos a transplante renal.

Dados de segurança pré-clínicos
Não se observou potencial de irritação local em um estudo de sensibilidade, em coelhos, de basiliximabe por via intravenosa com doses de até 4 mg/mL.
Não se observou toxicidade em macacos *Rhesus* que receberam doses intravenosas de basiliximabe de até 5 mg/kg, duas vezes por semana durante 4 semanas seguido de um período de descanso de 8 semanas ou 24 mg/kg semanalmente por 39 semanas, seguido de um período de 13 semanas de descanso. A dose mais alta correspondeu a cerca de 1000 vezes a exposição sistêmica (ASC) observada em pacientes submetidos a transplante renal que receberam a dose clínica recomendada, juntamente com terapia imunossupressora concomitante.

Não se observou potencial mutagênico in vitro.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Simulect® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao basiliximabe ou a qualquer outro componente da formulação (vide "Composição").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Geral
Simulect® deve ser prescrito apenas por médicos experientes na utilização de terapia imunossupressora após transplante de órgãos.
Pacientes que recebem Simulect® devem ser monitorados em locais equipados com laboratórios adequados e com suporte de recursos médicos, incluindo medicação para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade.

Reações de hipersensibilidade
Foram observadas reações agudas graves de hipersensibilidade (menos de 24 horas) no início da exposição a Simulect® e em re-exposição durante terapia subsequente. Estão incluídas reações do tipo anafilactoide como rash (erupção cutânea), urticária, prurido, espirros, respiração ofegante, hipotensão, taquicardia, dispneia, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória e síndrome do vazamento capilar. A terapia com Simulect® deve ser interrompida permanentemente e nenhuma dose adicional deve ser administrada se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade. Deve-se ter cuidado quando pacientes tratados anteriormente com Simulect® são re-expostos a uma terapia subsequente com este medicamento.
Há evidências acumuladas de risco aumentado de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade em um subgrupo de pacientes. Nestes pacientes, após a administração inicial de Simulect®, a imunossupressão foi descontinuada prematuramente devido, por exemplo, ao abandono do transplante ou à perda do enxerto. Reações de hipersensibilidade aguda foram observadas na readministração de Simulect® para o transplante subsequente em alguns destes pacientes.

Neoplasmas e infecções
Pacientes transplantados recebendo tratamento com imunossupressores envolvendo associações, com ou sem Simulect® apresentam maior risco de desenvolvimento de doenças linfoproliferativos (DLPs) (tais como linfoma) e infecções oportunistas (tais como citomegalovírus - CMV). Em estudos clínicos, a incidência de infecções oportunistas foi similar em pacientes recebendo tratamento com imunossupressores, com ou sem Simulect®. Em uma análise combinada de dois estudos de extensão com duração de cinco anos não foram encontradas diferenças na incidência de malignidades e DLPs entre tratamentos com imunossupressores, com ou sem Simulect® (vide "Reações adversas").

Vacinação
Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da vacina viva ou inativa ou a transmissão da infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Simulect®. No entanto, as vacinas vivas não são recomendadas para pacientes imunodeprimidos. As vacinas inativadas podem ser administradas aos pacientes imunodeprimidos, porém, a resposta à vacina pode depender do grau de imunossupressão.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Gravidez
Resumo do risco
Não há informações adequadas sobre a utilização em mulheres grávidas. Simulect® não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto nos casos em que o benefício potencial para a mãe exceda o risco potencial para o feto.

Dados em animais
Nenhuma toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade foi observada em macacos cinomolgos 100 dias após o coito após injeções intravenosas em bolus de até 5 mg/kg de basiliximabe administradas duas vezes por semana durante o período de organogênese.

- Lactação
Não há dados disponíveis, animal ou humano, a respeito da excreção de basiliximabe no leite materno. Entretanto, uma vez que Simulect® é um anticorpo-imunogloblina G (IgG_{1k}), poderá atravessar a placenta humana e ser excretado no leite humano. As mulheres tratadas com Simulect® não devem amamentar nos 4 meses subsequentes à última dose.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano

Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Mulheres e Homens com potencial reprodutivo
Contracepção
Mulheres com potencial de engravidar devem fazer uso de método contraceptivo adequado para prevenir gravidez e continuar seu uso por mais 4 meses após a última dose de Simulect®.

Infertilidade
Não existem dados disponíveis sobre o efeito de basiliximabe na fertilidade humana. Estudos formais sobre o efeito potencial de Simulect® na fertilidade animal não foram realizados.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Uma vez que Simulect® é uma imunoglobulina, não se prevê a ocorrência de interações metabólicas fármaco-fármaco.

Medicamentos rotineiramente administrados concomitantemente em transplantes de órgãos
Em adição a ciclosporina para microemulsão, esteroides, azatioprina e micofenolato de mofetila, outros medicamentos rotineiros administrados concomitantemente em transplantes de órgãos têm sido administrados em estudos clínicos sem nenhum aumento nas reações adversas. Essas medicações concomitantes incluem antiviróticos sistêmicos, antibacterianos, antimicóticos, analgésicos, anti-hipertensivos como agentes betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio e diuréticos.
Nos estudos de fase III, nos primeiros 3 meses pós-transplante, 14% dos pacientes do grupo de Simulect® e 27% dos pacientes do grupo de placebo apresentaram um episódio de rejeição aguda tratado com terapia de anticorpos (OKT-3 ou ATG/ALG) e não houve aumento nos eventos adversos ou infecções no grupo que recebia Simulect® comparado ao grupo placebo.
Três estudos clínicos investigaram o uso de Simulect® combinado ao regime de terapia tripla, que incluiu azatioprina ou micofenolato de mofetila. O clearance (depuração) total do Simulect® teve uma redução em cerca de 22% quando a azatioprina foi incluída na terapia constituída por ciclosporina para microemulsão e corticosteroides. O clearance (depuração) total do Simulect® teve uma redução em cerca de 51% quando o micofenolato de mofetila foi incluído na terapia constituída por ciclosporina para microemulsão e corticosteroides.
A utilização de Simulect® em regime de terapia tripla, incluindo a azatioprina ou micofenolato de mofetila, não aumentou os efeitos adversos ou infecções no grupo tratado com Simulect® comparativamente ao grupo placebo (vide "Reações adversas").

Anticorpos humanos antimurínicos (AHAM)
Respostas de anticorpos humanos antimurínicos (AHAM) foram relatadas em estudo clínico com 172 pacientes tratados com Simulect®, sem importância para tolerabilidade clínica. A incidência foi de 2/138 em pacientes não expostos a muromonab-CD3 e de 4/34 em pacientes que recebiam concomitantemente muromonab-CD3. A utilização de Simulect® não impede o tratamento subsequente com preparações de anticorpos antilinfocitários de origem murina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Após reconstituição, o prazo de validade é de 24 horas à temperatura de 2 – 8 °C ou em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por 4 horas. O prazo de validade é de 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após preparo, manter à temperatura de 2 – 8 ºC por 24 horas ou entre 15 – 30 °C por 4 horas.

Características físicas
Simulect® antes da reconstituição apresenta-se como um liofilizado branco com possíveis fragmentos após o transporte. Após a reconstituição a solução é limpa a opalescente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Simulect® reconstituído pode ser administrado tanto sob a forma de infusão intravenosa durante 20 - 30 minutos como em injeção em bolus.
Para informações sobre a reconstituição de Simulect®, vide a seguir "Instruções para utilização".

Instruções para utilização

Simulect® 20 mg

Para preparar a solução para infusão/injeção, adicionar 5 mL de água para injetáveis no frasco contendo o pó de Simulect®. Agitar cuidadosamente o frasco para dissolver o pó. A concentração final é de 4 mg/mL. **Utilizar a solução reconstituída, incolor e límpida assim que possível, mas esta pode ser estocada por 24 horas à temperatura de 2 a 8 °C ou em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por 4 horas. Descartar a solução reconstituída se não for utilizada no período de 24 horas.**

A solução reconstituída é isotônica e pode ser administrada sob a forma de injeção em bolus ou diluída em um volume igual ou superior a 50 mL com soro fisiológico ou dextrose a 5% para infusão. A concentração final é de 0,4 mg/mL ou menor.

Por ausência de dados sobre a compatibilidade de Simulect® com outras substâncias intravenosas, Simulect® não deve ser misturado com outras medicações/substâncias e deve ser sempre administrado através de um sistema de infusão separado.

Verificou-se a compatibilidade de uso com os sistemas de infusão a seguir mencionados:

Bolsa de infusão
- Baxter minibag NaCl 0,9%

Sistemas de infusão
- Luer Lock™, H. Noolens;
- Sistema i.v. estéril com ventilação, Abbott;
- Sistema de infusão, Codan;
- Infusomat™, Braun;
- Sistema de infusão R 87 plus, Ohmeda;
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott;
- Sistema básico com ventilação, Baxter;
- Dispositivo Flashball, Baxter;
- Sistema de administração primário com ventilação, Imed.

Não se testou a compatibilidade de uso com outros sistemas de infusão comercializados.

Posologia

População alvo geral

- Adultos

A dose total padrão é de 40 mg, administrada em duas doses de 20 mg cada. A primeira dose de 20 mg deve ser administrada no período de 2 horas antes da cirurgia de transplante. Simulect® somente deve ser administrado sob absoluta certeza de que o paciente receberá o enxerto e concomitante terapia imunossupressora. A segunda dose de 20 mg deve ser administrada 4 dias após o transplante. A segunda dose não deve ser administrada se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ao Simulect® ou perda do enxerto (vide "Advertências e precauções").

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Em pacientes pediátricos com peso corporal inferior a 35 kg, a dosagem recomendada é de 20 mg, administrada em duas doses de 10 mg. Em pacientes pediátricos com peso corporal igual ou superior a 35 kg, a dosagem recomendada é a mesma de adultos, ou seja, uma dosagem total de 40 mg, administrada em duas doses de 20 mg. A primeira dose deve ser administrada no período de 2 horas antes da cirurgia de transplante. Simulect® somente deve ser administrado sob absoluta certeza de que o paciente receberá o enxerto e concomitante terapia imunossupressora. A segunda dose deve ser administrada 4 dias após o transplante. A segunda dose não deve ser administrada se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ao Simulect® ou perda do enxerto (vide "Advertências e precauções").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Os dados disponíveis sobre a utilização de Simulect® no idoso são limitados; no entanto não há evidência de que os pacientes idosos requeiram uma posologia diferente da utilizada em pacientes adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Simulect® foi analisado em pacientes submetidos a transplantes renais, em quatro estudos randomizados duplo-cegos e placebo-controlados: em dois estudos os pacientes foram tratados concomitantemente com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides (346 e 380 pacientes), em outro estudo os pacientes foram tratados concomitantemente com ciclosporina para microemulsão, azatioprina e corticosteroides (340 pacientes), e em outro estudo os pacientes foram tratados concomitantemente com ciclosporina para microemulsão, micofenolato de mofetila e corticosteroides (123 pacientes). Simulect® também foi comparado a uma preparação de imunoglobulina policlonal antilinfócito T (ATG/ALG) em um estudo ativo controlado, em pacientes submetidos a transplante renal; todos os pacientes foram concomitantemente tratados com ciclosporina para microemulsão, micofenolato de mofetila e corticosteroides (135 pacientes). Dados de segurança em pacientes pediátricos foram obtidos de um estudo de farmacodinâmica e farmacocinética aberto em pacientes de transplante renal (41 pacientes).

Incidência de eventos adversos

Simulect® não demonstrou potencializar os eventos adversos observados em pacientes de transplante em consequência da doença de base e da administração concomitante de imunossupressores e outros medicamentos. Em quatro estudos placebo-controlados, os eventos adversos comuns observados em 590 pacientes tratados com a dose recomendada de Simulect® foram indistinguíveis dos observados com os 595 pacientes tratados com placebo. Simulect® não aumentou a incidência de eventos adversos sérios observados quando comparado ao placebo. A incidência total dos eventos adversos relacionados ao tratamento entre todos os pacientes nos estudos individuais não apresentou diferença significante entre o grupo de tratamento com Simulect® (7,1% a 40%) e com placebo (7,6% a 39%). No estudo controlado-ativo, menos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento com Simulect® (11,4%) do que com ATG/ALG (41,5%).

Experiência com adultos

Os eventos mais comuns relatados (>20%) durante a terapia dupla ou tripla em ambos os grupos de tratamento (Simulect® versus placebo ou ATG/ALG) foram: constipação, infecção no trato urinário, dor, náusea, edema periférico, hipertensão, anemia, cefaleia, hipercalemia, hipercolesterolemia, complicações de ferimentos pós-operatórios, aumento de peso, aumento da creatinina no sangue, hipofosfatemia, diarreia, infecções no trato respiratório superior.

Experiência pediátrica

Os eventos mais comuns relatados (>20%) durante a terapia dupla nos dois grupos (peso <35 kg versus ≥35 kg) foram: infecções no trato urinário, hipertricose, rinite, pirexia, hipertensão, infecção no trato respiratório superior e infecção viral, sepsis e constipação.

Incidência de neoplasmas malignos

A incidência total de malignidade entre todos os pacientes nos estudos individuais apresentou similaridade entre Simulect® e os outros grupos comparativos de tratamento.
No geral, linfoma/distúrbio linfoproliferativo ocorreu em 0,1% (1/701) dos pacientes no grupo de Simulect® comparado com 0,3% (2/595) no grupo de placebo e 0% nos pacientes ATG/ALG.
Outras malignidades foram relatadas em 1,0% (7/701) dos pacientes do grupo de Simulect® em comparação com 1,2% (7/595) com placebo e 4,6% (3/65) com ATG/ALG.

Não foram encontradas diferenças na incidência de malignidades e DLPs entre Simulect® 7% (21/295) e placebo 7% (21/291) em uma análise combinada de dois estudos de extensão com duração de cinco anos.

Incidência de episódios de infecções

A incidência total e o perfil de episódios de infecções entre os pacientes submetidos à terapia dupla e tripla foi similar entre os grupos de tratamento com Simulect® e placebo (Simulect® = 75,9%, placebo ou ATG/ALG = 75,6%). A incidência de infecções sérias foi de 26,1% no grupo de Simulect® e 24,8% no grupo comparativo. A incidência de infecções por CMV foi similar nos dois grupos (14,6% versus 17,3%), quer se usasse terapia dupla ou tripla.
A incidência e causas de mortes com terapia dupla ou tripla foram similares nos grupos de Simulect® (2,9%) e placebo ou ATG/ALG (2,6%), com a causa mais comum de morte em ambos os grupos de tratamento sendo infecções (Simulect® = 1,3%, placebo ou ATG/ALG = 1,4%). Em uma análise combinada de dois estudos de extensão com duração de cinco anos, a incidência e a causa de morte foram similares em ambos os grupos de tratamento (Simulect® 15%, placebo 11%), sendo a causa primária de morte os distúrbios cardíaco-relacionados, como insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (Simulect® 5%, placebo 4%).

Reações adversas na pós-comercialização, a partir de relatos espontâneos
As seguintes reações adversas foram identificadas com base em relatórios de pós-comercialização espontâneos e são organizadas por classes de sistemas de órgãos. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população do tamanho incerto, nem sempre é possível estimar suas frequências de maneira confiável.

Disfunções no sistema imunológico
Hipersensibilidade/reações do tipo anafilactoide como rash (erupção cutânea), urticária, prurido, espirro, respiração ofegante, broncoespasmo, dispneia, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, hipotensão, taquicardia, insuficiência respiratória e síndrome de vazamento capilar e síndrome de liberação de citocinas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Em estudos clínicos realizados em seres humanos, Simulect® foi administrado em doses únicas de até 60 mg e em doses múltiplas de até 150 mg durante 24 dias, sem quaisquer efeitos indesejáveis agudos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.0001

Importado e Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30 - Indústria Brasileira

Produzido por:
Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Patheon Italia S.p.A. Monza, Itália.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/06/2025.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 29.09.23
NA
VPS9