

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ATGAM SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5 mL**

**Fracción liofilizada de la globulina antitimocítica (ATG) de origen equino
(Inmunoglobulina linfocítica)
Solución estéril para perfusión intravenosa**

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**ADVERTENCIA: ANAFILAXIA**

Globulinas antitimocíticas pueden causar anafilaxia cuando se inyectan por vía intravenosa. Aunque ATGAM se procesa para reducir el nivel de anticuerpos que reaccionan con las células no T, los médicos deben estar preparados para el posible riesgo de anafilaxia y monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas durante la perfusión.

COMPOSICIÓN:

Cada mL contiene:

50 mg de Fracción liofilizada de la globulina antitimocítica (ATG) de origen equino estabilizada (Inmunoglobulina linfocítica).

Excipientes: Ácido clorhídrico, agua para inyectables, glicina, hidróxido de sodio, c.s.

1 INDICACIONES Y USO**1.1 Rechazo de Aloiinjerto Renal**

Rechazo del trasplante renal: ATGAM Solución Estéril está indicado para tratar el rechazo de aloinjertos en pacientes con trasplante renal. Cuando se administra junto con un tratamiento convencional al momento del rechazo, aumenta la frecuencia de resolución del episodio de rechazo agudo [Ver Estudios Clínicos (14.1)].

Rechazo del trasplante renal, Tratamiento adjunto; Profilaxis: ATGAM también se ha administrado como un adjunto a otro tratamiento inmunosupresor para retrasar la aparición del primer episodio de rechazo. Los datos acumulados hasta la fecha no demostraron de manera consistente una mejora en la supervivencia del injerto funcional asociada con el tratamiento para retrasar la aparición del primer episodio de rechazo [Ver Estudios Clínicos (14.1)].

1.2 Anemia Aplásica

ATGAM está indicado para el tratamiento de la anemia aplásica moderada a severa en pacientes que no son adecuados para el trasplante de médula ósea [Ver Estudios Clínicos (14.2)].

No se ha demostrado la utilidad de ATGAM en pacientes con anemia aplásica que son candidatos adecuados para el trasplante de médula ósea o en pacientes con anemia aplásica secundaria a enfermedad neoplásica, enfermedad de almacenamiento, mielofibrosis, síndrome de Fanconi, o en pacientes que se sabe que han sido expuestos a agentes mielotóxicos o radiación.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

ATGAM está destinado sólo para uso intravenoso.

Se utiliza ATGAM con inmunosupresores concomitantes. Durante tratamientos repetidos de ATGAM, observe a los pacientes para detectar signos de reacciones alérgicas [Ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

2.1 Dosis

Receptores de Aloiñertos Renales

Rechazo del trasplante renal: La primera dosis de ATGAM puede ser retrasada hasta el diagnóstico del primer episodio de rechazo. La dosis recomendada es de 10 a 15 mg/kg diarios por vía intravenosa durante 14 días. Se puede administrar un tratamiento adicional de días alternados hasta llegar a un total de 21 dosis.

Retraso de la Aparición del Rechazo del Aloiñerto Rechazo del trasplante renal, Tratamiento adjunto; Profilaxis: Administre una dosis fija de 15 mg/kg a diario intravenosamente durante 14 días, luego, día por medio durante 14 días por un total de 21 dosis en 28 días. Administre una primera dosis dentro de las 24 horas anteriores y posteriores al trasplante.

Anemia Aplásica (Moderada a Severa)

La dosis recomendada es de 10 a 20 mg/kg diarios por vía intravenosa durante 8 a 14 días. Se puede administrar un tratamiento adicional de días alternados hasta llegar a un total de 21 dosis. Debido a que la trombocitopenia puede estar asociada con la administración de ATGAM, los pacientes que lo reciben para el tratamiento de la anemia aplásica pueden necesitar transfusiones preventivas de plaquetas para mantener las plaquetas a niveles clínicos aceptables.

2.2 Preparación y administración

Preparación de la Solución

Inspeccione visualmente los medicamentos parenterales en busca de material particulado y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo

permitan. Sin embargo, debido a que ATGAM es un producto de la gammaglobulina, puede ser de transparente a levemente opalescente, de incoloro a ligeramente rosado o marrón y puede desarrollar un sedimento escaso granular o escamoso durante el almacenamiento. No agite el ATGAM (diluido o no diluido) debido a que puede ocurrir una excesiva formación de espuma y/o una desnaturalización de la proteína.

Diluya ATGAM para perfusión intravenosa en un frasco invertido del vehículo estéril para que el ATGAM no diluido no entre en contacto con el aire de adentro. Agregue la dosis diaria total de ATGAM al vehículo estéril (Ver Compatibilidad y Estabilidad). No exceda una concentración de 4 mg de ATGAM por mL. Revuelva o agite con cuidado la solución diluida para efectuar una mezcla completa.

Administración

Deje que ATGAM diluido alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión. ATGAM se administra de forma adecuada dentro de una derivación vascular, fístula venosa arterial o vena central de alto flujo a través de un filtro en línea con un tamaño de poro de 0,2 a 1,0 micrón. Utilice el filtro en línea con todas las perfusiones de ATGAM para prevenir la administración de cualquier material insoluble que pueda desarrollarse en el producto durante el almacenamiento. Use venas de alto flujo para minimizar la ocurrencia de flebitis y trombosis. No perfunda una dosis de ATGAM en menos de 4 horas. Mientras se administra ATGAM mantenga siempre un equipo de resucitación adecuado al lado de la cama del paciente. Observe al paciente de manera continua por posibles reacciones alérgicas durante las perfusiones [Ver Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6)].

Compatibilidad y Estabilidad

- Se ha demostrado que el ATGAM, una vez diluido, es física y químicamente estable hasta por 24 horas en concentraciones de hasta 4 mg por mL en los siguientes diluyentes: inyección de cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, inyección de cloruro de sodio al 0,225% y dextrosa al 5% e inyección de cloruro de sodio al 0,45%.
- No diluya ATGAM en la inyección de dextrosa, debido a que las bajas concentraciones de sal pueden provocar una precipitación. No use soluciones de perfusión altamente ácidas ya que estas soluciones pueden contribuir a la inestabilidad física con el tiempo.
- Mantenga el ATGAM diluido en un refrigerador, si se prepara antes del momento de la perfusión. Incluso si se almacena en un refrigerador, no exceda un tiempo total en dilución de 24 horas (incluido el tiempo de perfusión).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

ATGAM 50 mg/mL concentrado para solución para perfusión.

LLD_Chi_USPI_LAB-0019-4.0_Apr2013_USPI_LAB-0019-7.0_Mar2015

4 CONTRAINDICACIONES

No administre ATGAM a pacientes que hayan presentado una reacción sistémica (por ejemplo: reacción anafiláctica) durante el período anterior a la administración de ATGAM o cualquier otra preparación de gammaglobulina equina [Ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones inmunitarias graves con el uso de ATGAM. Se han reportado signos clínicos asociados con anafilaxia, otras reacciones asociadas con la perfusión, y enfermedad del suero.

Interrumpa la administración de ATGAM si se produce anafilaxia. Una reacción sistémica, tal como una erupción cutánea generalizada, taquicardia, disnea, hipotensión o anafilaxia, imposibilita cualquier administración adicional de ATGAM.

Prueba Cutánea

Para identificar aquellos con mayor riesgo de anafilaxia sistémica, se recomienda firmemente realizar pruebas cutáneas a los receptores potenciales antes de comenzar el tratamiento. Un método conservador y convencional utilizaría primero una prueba epicutánea (punción) con ATGAM sin diluir. Si el paciente no muestra una roncha diez minutos después de la punción, proceda con una prueba intradérmica con 0,02 mL de una dilución de solución salina en una relación de 1:1000 v/v (volumen/volumen) de ATGAM, con una inyección separada de control de solución salina de volumen similar. Lea el resultado a los 10 minutos: una roncha en el lugar del ATGAM con un diámetro 3 o más mm más grande que el diámetro de aquella en el lugar de control de la solución salina (o una prueba de punción positiva), sugiere una sensibilidad clínica y un aumento de la posibilidad de una reacción alérgica sistémica, si el medicamento se administrara por vía intravenosa.

No se ha probado clínicamente el valor predictivo de esta prueba. Han ocurrido reacciones alérgicas, tales como la anafilaxia, en pacientes cuya prueba cutánea es negativa. Además, la prueba cutánea, como se describe anteriormente, no predice el desarrollo posterior de enfermedad del suero. Ante la presencia de una prueba cutánea localmente positiva al ATGAM, se deben considerar seriamente formas alternativas de tratamiento. Se debe analizar la relación beneficio/riesgo. Si se considera apropiado un tratamiento con ATGAM seguido de una prueba cutánea localmente positiva, se debe administrar el tratamiento en un ambiente donde las instalaciones de respaldo de vida intensiva estén inmediatamente disponibles y un médico familiarizado con el tratamiento de reacciones alérgicas potencialmente mortales para la vida esté de servicio.

5.2 Agentes infecciosos transmisibles

Dado que este producto se fabrica con componentes de sangre humanos y equinos, puede presentar un riesgo de transmitir agentes infecciosos, como por ejemplo virus, y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

No hubo casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD asociados con el uso de ATGAM.

Todas las infecciones sospechosas por un médico de haber sido posiblemente transmitidas por este producto, deben ser reportadas por el médico u otro profesional de la salud a Pfizer Inc.

Supervise a los pacientes en busca de infección concurrente. Algunos estudios han sugerido un aumento en la incidencia de la infección por citomegalovirus en pacientes que reciben ATGAM.

5.3 Vacunas

No administre vacunas de virus vivos a pacientes que van a recibir o reciben ATGAM, o después del tratamiento con ATGAM. La administración concomitante de ATGAM con vacunas de virus vivos conlleva un potencial de replicación viral incontrolada en el paciente inmunodeprimido. No hay información suficiente para definir completamente el alcance del riesgo, o el período de tiempo durante el cual existe el riesgo. Si se administran, los virus vivos pueden interferir con el tratamiento con ATGAM.

5.4 Pruebas de la Función Hepática y Renal

En pacientes con anemia aplásica y otras anormalidades hematológicas que recibieron ATGAM, se observaron pruebas anormales de la función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina) y la función renal (creatinina sérica).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas con mayor importancia clínica son anafilaxia, infección, trombocitopenia, leucopenia, artralgia, edema, bradicardia y pruebas renales y hepáticas anormales.

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en ensayos clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se ha evaluado la seguridad de ATGAM en 367 pacientes con trasplante renal y 109 pacientes con anemia aplásica.

Los pacientes con trasplante renal y anemia aplásica recibieron un régimen de dosificación similar, y se combinaron estos datos para obtener las frecuencias que se listan en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (presentes en más del 10% de los pacientes) son pirexia, escalofríos, erupción cutánea, trombocitopenia, leucopenia y artralgia.

Tabla 1. Reacciones Adversas Presentes en $\geq 1\%$ de Pacientes que Recibieron ATGAM

Reacción Adversa^{a,b}	Frecuencia de ATGAM (%) (N =476)
Pirexia	39,5
Escalofríos	26,5
Erupción cutánea	25,6
Trombocitopenia	21,6
Leucopenia	17,9
Artralgia	17,2
Urticaria	9,2
Dolor de cabeza	5,3
Prurito	4,6
Náuseas	4,2
Infección	3,4
Vómitos	3,4
Tromboflebitis	3,2
Hipertensión	2,9
Hipotensión	2,9
Diarrea	2,9
Dolor en zona abdominal superior	2,7
Dolor torácico	2,7
Dolor en lugar de la infusión	2,1
Edema	2,1
Bradicardia	1,5
Dolor de espalda	1,5
Linfadenopatía	1,3
Trombosis de la fístula arteriovenosa	1,3
Mareos	1,1
Disnea	1,1
Taquicardia	1,1
Prueba de función hepática anormal	1,0

^a Los porcentajes son eventos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento

^b Términos Preferidos del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA)

Tabla 2. Reacciones Adversas Presentes en $<1\%$ de Pacientes que Recibieron ATGAM

Reacción Adversa^{a,b}	Frecuencia de ATGAM (%) (N =476)
Convulsiones	0,8
Efusión pleural	0,8
Sudores nocturnos	0,8
Enfermedad del suero	0,6
Hiperglucemia	0,6
Estomatitis	0,6
Prueba de función renal anormal	0,6
Herpes simple	0,4
Agitación	0,4
Hipo	0,4
Proteinuria	0,4
Astenia	0,4
Malestar	0,4
Dehiscencia de herida	0,4
Reacción anafiláctica	0,2
Encefalitis	0,2
Parestesia	0,2
Trombosis de arteria renal	0,2
Oclusión de vena ilíaca	0,2
Laringoespasma	0,2
Edema pulmonar	0,2
Dermatitis alérgica	0,2
Edema periorbital	0,2
Necrólisis epidérmica tóxica	0,2

^a Los porcentajes son eventos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento

^b Términos Preferidos del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA)

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración de ATGAM posterior a la aprobación. Debido a que las reacciones se informan de manera voluntaria, en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Infecciones e infestaciones: hepatitis viral, infección localizada, infección sistémica

Trastornos de la sangre y sistema linfático: anemia, eosinofilia, granulocitopenia, hemólisis, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, desorientación

Trastornos del sistema nervioso: disquinesia, síncope, estremecimiento

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: apnea, tos, epistaxis, dolor orofaríngeo

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, dolor oral

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor en el flanco, rigidez muscular, mialgia, dolor en extremidad

Trastornos renales y urinarios: agrandamiento del riñón, ruptura renal, insuficiencia renal aguda

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: aplasia

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: eritema en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión, dolor

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cuando la dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores se reduce, pueden aparecer algunas reacciones previamente enmascaradas al ATGAM.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

ATGAM no fue teratogénico en ratas o monos en dosis hasta 20 mg/kg. Sin embargo, 20 mg/kg/día de ATGAM durante 16 días en la organogénesis en los monos cynomolgus fue fetotóxico. Ninguna toxicidad fetal o materna fue vista con 10 mg/kg/día de ATGAM administrado durante 16 días durante la organogénesis [Ver Toxicología No Clínica (13.1)].

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Además, se desconoce si ATGAM puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción.

ATGAM debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

8.2 Madres Lactantes

En los estudios animales, una dosis única de ATGAM de hasta 40 mg/kg no fue detectada al límite de cuantificación en la leche de monos cynomolgus lactantes. Se desconoce si ATGAM se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los neonatos e infantes lactantes a partir de ATGAM, se debe decidir si interrumpir la lactancia o se interrumpa la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

8.3 Uso Pediátrico

La experiencia con niños ha sido limitada. Se ha administrado ATGAM de manera segura a un pequeño número de receptores pediátricos de aloinjertos renales y pacientes pediátricos con anemia aplásica en niveles de posología comparables con aquellos de los adultos.

8.4 Uso geriátrico

La experiencia clínica en un número limitado de pacientes mayores (≥ 65 años de edad) no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. Debe seleccionarse la dosis para un paciente anciano con precaución, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y enfermedad concomitante u otra terapia de drogas en este grupo etario.

10 SOBREDOSIS

Se espera que la dosis máxima tolerada de ATGAM Solución Estéril varíe de paciente a paciente, debido a la naturaleza biológica del producto. La mayor dosis única diaria administrada a un paciente (receptor de trasplante renal) que se conoce fue de 7000 mg, administrados a una concentración de aproximadamente 10 mg/mL de una Inyección de Cloruro de Sodio, USP, siete veces la dosis total y concentración de perfusión recomendados. En este paciente, la administración de ATGAM no se asoció a ningún signo de intoxicación aguda o secuelas tardías.

No se ha establecido la dosis clínica máxima; por lo tanto, no se ha determinado claramente la definición de sobredosis para ATGAM. Algunos pacientes de trasplante renal han recibido hasta 50 dosis en 4 meses y otros han recibido tratamientos de 28 días de 21 dosis seguidos por hasta 3 tratamientos más para el tratamiento del rechazo agudo. La incidencia de manifestaciones toxicológicas no aumentó con ninguno de estos regímenes; sin embargo, se recomienda un monitoreo minucioso del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

ATGAM Solución Estéril contiene inmunoglobulina linfocítica, globulina antitimocítica [origen equino]. Es la gammaglobulina estéril, concentrada y purificada, principalmente monomérica IgG, proveniente del suero hiperinmune de equinos inmunizados con

linfocitos de timo humano. ATGAM es una solución proteica acuosa trasparente a levemente opalescente. Puede parecer incolora hasta ligeramente rosada o marrón y es casi inodora. Puede desarrollar un sedimento escaso granular o escamoso durante el almacenamiento [Ver Dosis y Administración (2.2)].

No se han establecido métodos precisos para determinar la potencia de ATGAM. Por lo tanto, la actividad puede variar potencialmente de lote en lote. Antes de su liberación para uso clínico, cada lote de ATGAM se analiza para garantizar su capacidad de inhibir la formación de rosetas entre los linfocitos periféricos humanos y los glóbulos rojos de oveja *in vitro*. En cada lote, también se mide la actividad de los anticuerpos en comparación con glóbulos rojos y plaquetas humanas y se determina que esté dentro de los límites aceptables. Solamente se liberan los lotes que cumplan con los criterios de aceptación para pirógenos y que resultan negativos para los anticuerpos de proteínas de suero antihumano y el anticuerpo de la membrana basal glomerular.

Cada mililitro de ATGAM contiene 50 mg de gammaglobulina de equino estabilizada en 0,3 molar de glicina a un pH de aproximadamente 6,8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

ATGAM se compone de anticuerpos que se unen a una amplia variedad de proteínas en la superficie de los linfocitos. Además, ATGAM se une a granulocitos, plaquetas, y células de médula ósea y otros tipos de células. El mecanismo de la inmunosupresión inducida por ATGAM no se ha determinado. Los datos publicados indican que el mecanismo primario es el agotamiento de los linfocitos circulantes, con mayor efecto sobre los linfocitos T. La depleción de linfocitos puede ser causada por la lisis dependiente del complemento y/o la apoptosis inducida por activación. Además, la inmunosupresión puede estar mediada por la unión de anticuerpos a los linfocitos que se traduce en la activación parcial y la inducción de anergia de linfocitos T.

El mecanismo de terapia ATGAM para la anemia aplásica se atribuye a sus acciones inmunosupresoras. Además, ATGAM estimula directamente el crecimiento de células madre hematopoyéticas y liberación de factores de crecimiento hematopoyéticos tales como la interleucina-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos.

12.2 Farmacocinética

Distribución

Durante la perfusión de 10 a 15 mg/kg/día, el valor de pico medio (n= 27 pacientes con trasplante renal) se encontró que era $727 \pm 310 \mu\text{g} / \text{mL}$.

Metabolismo y eliminación

La vida media de la inmunoglobulina equina después de la perfusión de ATGAM se encontró que era $5,7 \pm 3,0$ días en un grupo de receptores. El rango para la vida media fue de 1,5 a 13 días.

13 TOXICOLOGÍA NO CLINICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de mutagénesis y carcinogénesis con ATGAM.

En estudios de fertilidad, dosis de ATGAM de 10, 20 y 40 mg/kg/día fueron administradas a monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) durante 14 días ya sea antes (monos machos) o antes y después (monos hembras) de la cohabitación con compañeros no tratados. El tratamiento con ATGAM no se asoció con cambios de las hormonas masculinas o femeninas o del comportamiento de cópula. Se observó una disminución en el índice de fertilidad en monas que recibieron ATGAM. Se observó una toxicidad femenina, incluyendo la muerte, con dosis de ATGAM de ≥ 20 mg/kg/día. Mientras que la etiología de esta toxicidad es incierta, se la puede atribuir a la anemia hemolítica debido a la reactividad cruzada de ATGAM con un antígeno de glóbulo rojo de monos.

En estudios de toxicidad embriofetal, ATGAM fue administrado a ratas y monos cynomolgus durante 11 y 16 días, respectivamente durante la organogénesis. Se observó la vértebra cervical hipoplásica, un hallazgo coherente con retraso en el desarrollo esquelético, en fetos cuyas madres recibieron ATGAM en dosis de 100 mg/kg/día, durante la organogénesis. En estudios de reproducción de monos, se observó una toxicidad materna (sangrado vaginal, disminución del peso corporal y la pérdida de apetito) con dosis de ATGAM ≥ 20 mg/kg/día después de 16 días de administración. Las muertes fetales ocurrieron en madres tratadas con dosis de ATGAM de 20 mg/kg/día anteriormente en la organogénesis (días 20-35), pero no cuando se les dio el tratamiento en la parte posterior de la organogénesis (días 35-50). Las muertes maternas y fetales se atribuyeron a una anemia materna, debido a un antígeno de glóbulo rojo que los humanos no comparten. Por lo tanto, esta toxicidad no se considera relevante para el desarrollo fetal humano.

14 ESTUDIOS CLINICOS

14.1 Rechazo de Aloiinjerto Renal

Rechazo de Transplante Renal

Estudios en EE.UU.

Se evaluó la efectividad de ATGAM en el tratamiento para el rechazo agudo de aloinjerto en tres aplicaciones diferentes de tratamiento: como un sustituto para el tratamiento habitual, en combinación con el tratamiento habitual cuando se diagnosticó el primer episodio de rechazo y en combinación con el tratamiento habitual en episodios de rechazo resistente al tratamiento con esteroides.

Se realizó un ensayo aleatorizado controlado, en un centro de trasplantes, sobre la administración de ATGAM como un sustituto del tratamiento habitual para el tratamiento del primer episodio de rechazo agudo en receptores de aloinjertos renales de donantes vivos. Se estudió un total de 22 pacientes; 11 en cada uno de los dos grupos de tratamiento [ATGAM frente a tratamiento habitual (dosis en bolo de Solu-Medrol[®])]. Los pacientes aleatorizados al grupo de ATGAM recibieron entre 14 y 21 dosis de tratamiento con ATGAM, cuyo inicio fue el día en que se diagnosticó el rechazo. Se administró ATGAM a diario según un régimen de dosis-por-roseta, cuyo resultado fue una dosis media diaria de aproximadamente 15 mg/kg. Los pacientes aleatorizados al grupo de control que recibió Solu-Medrol[®] en una dosis de 15 mg/kg, cuyo inicio fue el día en que se diagnosticó el rechazo, recibieron, ya sea a diario o en días alternados, de 3 a 7 dosis para completar una dosis total máxima de 5000 mg durante el episodio de rechazo. En este estudio, ATGAM fue efectivo al menos como un tratamiento habitual para tratar el rechazo agudo de aloinjerto. Los 11 pacientes tratados con ATGAM lograron resolver el primer rechazo, en comparación con 10/11 pacientes de control. En un año, la tasa de supervivencia funcional del aloinjerto fue del 91% en el grupo de ATGAM (10/11) y del 64% en el grupo de control (7/11). La supervivencia de los pacientes fue similar en los dos grupos de tratamiento (11/11 pacientes de ATGAM frente a 10/11 pacientes de control).

Se estudió el efecto de ATGAM, cuando se lo administró en combinación con el tratamiento habitual al momento de diagnosticar el primer episodio de rechazo, bajo dos protocolos distintos con pacientes con trasplante renal de donantes cadavéricos y vivos. Los resultados de estos estudios demuestran la eficacia asociada con la incorporación de ATGAM al tratamiento habitual para tratar el primer episodio de rechazo en receptores de aloinjerto renal. En el estudio 1, un ensayo aleatorizado, controlado y de dos centros sobre la administración de ATGAM para el tratamiento de rechazo agudo en pacientes con trasplante renal de donantes cadavéricos, la incorporación de ATGAM al tratamiento habitual de rechazo (succinato sódico de metilprednisolona) dio como resultado un aumento en la frecuencia de resolución del primer episodio de rechazo agudo, que tuvo importancia estadística ($p < 0,01$). Los pacientes tratados con ATGAM alcanzaron una tasa de resolución de rechazo del 80% (36/45) en comparación con el 54% (25/46) en el grupo de control. Hubo una mejora con importancia estadística en la supervivencia funcional del injerto que favoreció al grupo de ATGAM ($p < 0,01$), y un efecto moderado de esteroides con importancia estadística durante el primer episodio de rechazo entre pacientes en el grupo de ATGAM. No hubo diferencia alguna en la tasa de supervivencia de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento. El estudio 2 fue un ensayo aleatorizado y controlado llevado a cabo en 5 centros de trasplantes diferentes. En este estudio, la incorporación de ATGAM al tratamiento habitual de rechazo (dosis en bolo de Solu-Medrol[®]) para tratar el rechazo agudo en receptores de trasplantes renales de donantes vivos tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de la resolución del rechazo y una mejora en la supervivencia funcional del injerto. Debido al tamaño pequeño de la muestra, la diferencia entre el grupo de ATGAM y el grupo de control, en cuanto a la tasa de supervivencia funcional del injerto, no alcanzó importancia estadística. Se demostró una importancia estadística marginal en la tasa de reversión del rechazo y moderación de esteroides intravenosos entre los pacientes bajo ATGAM ($p = 0,10$ y

$p=0,07$). Las tasas de supervivencia de los pacientes fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Los resultados de ensayos aleatorizados y controlados en pacientes con primeros episodios de rechazo de aloinjerto renal agudo, resistente al tratamiento convencional con esteroides, han demostrado que ATGAM, al administrarse en combinación con el tratamiento habitual, produce resultados de eficacia superiores a aquellos del tratamiento habitual solo. Un estudio investigó dos regímenes diferentes de ATGAM; tratamiento inmediato y retrasado. Se inscribió a los pacientes al momento del primer episodio de rechazo y se los aleatorizó entre tres grupos de tratamiento: control (sin ATGAM), ATGAM inmediato y ATGAM retrasado. Los pacientes en los tres grupos de tratamiento recibieron tratamiento habitual de rechazo en forma de dosis en bolo de Solu-Medrol[®] 15 mg/kg/día IV, mientras que los pacientes en los dos grupos con ATGAM recibieron tratamiento con ATGAM además de Solu-Medrol[®]. En el grupo de ATGAM inmediato, la administración de ATGAM comenzó cuando se diagnosticó el rechazo (concurrente con el tratamiento habitual). En el grupo de ATGAM retrasado, la administración de ATGAM comenzó el día de rechazo 4 (después de tres dosis de Solu-Medrol[®]). Los pacientes en ambos grupos tratados recibieron entre 10 y 21 dosis de ATGAM. Los resultados favorecieron a los dos grupos de ATGAM (y en particular, al grupo de ATGAM inmediato) tanto en el desenlace del primer rechazo como en la supervivencia funcional del injerto. La mejora en la supervivencia funcional del injerto tuvo importancia estadística ($p=0,05$). También se evidenció una diferencia con importancia estadística en la tasa de supervivencia de los pacientes que favoreció a los grupos tratados con ATGAM ($p=0,02$).

También se demostró la efectividad de ATGAM para revertir el rechazo agudo del injerto renal en otros estudios controlados llevados a cabo en diversos centros médicos. En estos estudios, se administró ATGAM cuando se diagnosticó el primer episodio de rechazo, en un rango de entre 10 y 15 mg/kg por día entre 14 y 15 días, seguido de tratamiento en días alternados hasta llegar a un total de 21 dosis en 28 días.

14.2 Anemia aplásica

La administración de ATGAM para el tratamiento de anemia aplásica moderada a severa en pacientes no adecuados para trasplante de médula ósea se basa en tres estudios controlados.

Se evaluó la efectividad del tratamiento con ATGAM en los estudios descritos a continuación mediante la respuesta hematológica y las tasas de supervivencia (Tabla 3).

10 a 20 mg/kg diarios entre 8 y 14 días

Estudio 1

Se inscribió un total de 41 pacientes con anemia aplásica moderada a severa de entre 6 y 69 años, no adecuados para trasplante de médula ósea, en un estudio aleatorizado y

controlado. El objetivo de este estudio era determinar la eficacia de ATGAM como agente único para restaurar la hematopoyesis en pacientes con anemia aplásica moderada a severa. Veintiún (n= 21) pacientes en el grupo de tratamiento con ATGAM recibieron 20 mg/kg/día durante 8 días, mientras que se observó a los pacientes de control (n= 20) durante 3 meses. Todos los pacientes recibieron prednisona oral (40 mg/m²/día), cuya administración inició el día 8 y se redujo gradualmente en las siguientes 1 a 2 semanas.

A los 3 meses después de la inscripción en el estudio, 11 pacientes en el grupo de asistencia sintomática, quienes no mostraron mejora, fueron elegibles y se los cruzó para recibir tratamiento con ATGAM. Se evaluó la eficacia como mejora sostenida en recuentos de sangre periférica en el plazo de 3 meses posterior al ingreso al estudio. Se observó una diferencia con importancia estadística (p<0,01), entre los dos grupos de tratamiento, en la mejora hematológica según la evaluación del investigador. Once de 21 (52%) pacientes en el grupo de ATGAM presentaron respuesta, en comparación con ningún paciente (0 de 20) en el grupo de control. Seis de los 11 pacientes cruzados del grupo de control mostraron mejora después de 3 meses de tratamiento. En general, de 32 pacientes en el grupo de ATGAM y en el de control, que se cruzaron para recibir ATGAM, 17 (53%) presentaron una mejora hematológica. La tasa de supervivencia estimada de 1 año fue del 62% en los 32 pacientes tratados con ATGAM. La tasa de supervivencia estimada de 2 años fue del 100% entre pacientes con respuesta a ATGAM [17 de los 32 pacientes en comparación con 14% de los pacientes sin respuesta].

Se observaron fiebre, escalofrío y erupción eritematosa o urticaria en todos los pacientes tratados con ATGAM. Los recuentos de plaquetas disminuyeron durante la perfusión de ATGAM y fueron necesarias transfusiones de plaquetas diarias. Todos los pacientes presentaron enfermedad del suero entre los 6 y 18 días después de iniciar el tratamiento con ATGAM, pero se la controló bien con tratamiento habitual. Tres pacientes presentaron hipotensión transitoria.

Estudio 2

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y prospectivo de placebo para comparar la seguridad y la eficacia del tratamiento inmunosupresor con ATGAM y andrógeno (oximetolona; OXI) con la combinación de ATGAM, andrógeno (OXI) y una perfusión de médula ósea incompatible con HLA en pacientes con anemia aplásica severa no adecuados para trasplante de médula ósea. La asignación del grupo de tratamiento se basó en la disponibilidad de donantes de médula ósea incompatibles. Se trató un total de 42 pacientes de entre 1 y 69 años. Dieciocho pacientes recibieron ATGAM en una dosis de 16 mg/kg/día con andrógeno (OXY) concomitantes en una dosis de 3 mg/kg/día por un mínimo de 3 meses, y 24 pacientes recibieron una perfusión de médula ósea de un donante incompatible con HLA 48 horas después de finalizar el tratamiento con ATGAM.

3Tres meses después del ingreso al estudio, el 51% de los pacientes con enfermedad de etiología idiopática (21 de 41 pacientes evaluables de ambos grupos) mostró mejora, según la evaluación del investigador sobre los requisitos de transfusión y recuentos de

sangre periférica. La tasa de respuesta hematológica (completa/moderada según la evaluación del patrocinador) a los 3 meses, para el grupo de ATGAM y andrógeno, fue del 44%, en comparación con el 43% para el grupo que recibió ATGAM, andrógeno e perfusión de médula ósea. El grupo de pacientes que recibieron perfusión de médula ósea incompatible presentó una mejor tasa de supervivencia estimada de 1 año, aunque la diferencia entre estos estimados no tuvo importancia estadística ($p=0,14$); 83% a los 12 meses para el grupo que recibió infusión de médula ósea frente al 59% para el grupo de ATGAM y andrógeno solo. La tasa de supervivencia estimada de 1 año para ambos grupos combinados fue del 73%.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron erupción cutánea, fiebre, artralgia, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia y prurito.

Un análisis combinado de los datos de los estudios 1 y 2 reveló una tasa general de supervivencia estimada de 1 año de 69% en pacientes tratados con ATGAM.

Estudio 3

Un total de 53 pacientes (entre 3 y 76 años) participó en este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar si los andrógenos realzan la eficacia de ATGAM para brindar tasas de respuesta hematológica favorables en pacientes con anemia aplásica moderada a severa. Todos los pacientes recibieron ATGAM 20 mg/kg/día IV durante 8 días, y se los aleatorizó para recibir el andrógeno oral (oximetolona 4 mg/kg/día o fluoximesterona 25 mg/m²/día) ($n=26$) o un placebo equivalente ($n=27$). Ambos grupos recibieron prednisona oral (40 mg/m²/día), cuya administración comenzó el día 8 y disminuyó gradualmente y se suspendió en las siguientes 1 a 2 semanas. Se incluyó un grupo de pacientes históricos de control de estudios anteriores ($n=68$; entre 1 y 72 años), que recibieron ATGAM (20 mg/kg/día IV durante 8 días) sin andrógenos, para comparar los resultados de los tratamientos. Las proporciones de sujetos que presentaron una respuesta completa o parcial a los 6 meses fueron del 42% en el grupo de ATGAM más andrógeno, del 44% en el grupo de ATGAM más placebo y del 51% en el grupo de pacientes históricos de control. La diferencia en las tasas de respuesta no tuvo importancia ($p>0,9$). La supervivencia a los 2 años también fue comparable en los dos grupos en pacientes con anemia aplásica severa; 55% en el grupo de ATGAM más andrógeno en comparación con 50% en el grupo de ATGAM más placebo ($p=0,65$), y 56% para los pacientes históricos de control. En pacientes con anemia aplásica moderada, la supervivencia de dos años en el grupo de ATGAM más andrógeno fue del 63%, en comparación con el 100% en los que recibieron ATGAM más placebo y 72% en los pacientes históricos de control que recibieron ATGAM solo.

Las reacciones adversas en ambos grupos fueron comparables, e incluyeron erupción cutánea, escalofríos, alteraciones gastrointestinales y dolor en articulaciones durante la ~~infusión~~ perfusión de ATGAM, y también síntomas de enfermedad del suero en todos los pacientes. Cinco pacientes presentaron bradicardia sinusal asintomática; seis pacientes necesitaron tratamiento antihipertensivo. Los niveles de alanina transaminasa o alcalina

fosfatasa aumentaron hasta >2 veces los límites superiores de lo normal en 7 pacientes que recibieron ATGAM más andrógeno, y en nueve pacientes que recibieron ATGAM más placebo.

Tabla 3. Estudios Clave con ATGAM para el Tratamiento de Anemia Aplásica

Estudio	ATGAM + comparador u otro tratamiento	Cant. de Sujetos	% de Tasa de Respuesta (crit. de val.)	Valor P	% de Tasa de Supervivencia (punto temporal)	Value P (o IC del 95%)
10 a 20 mg/kg/día entre 8 y 14 días						
Estudio 1	ATGAM	21	47 ^{††} / 52 ^{§§} (3 m)	<0,01 ^{††} /<0,01 [§]	62 [§] (12 mo)	NA
	Control	20	6 ^{††} / 0 ^{§§} (3 m)			
Estudio 2	ATGAM + infusión de medula ósea	24	43 (3 m)	No informado	83 (12 mo)	=0,14
	ATGAM	18	44 (3 m)		59 (12 mo)	
Estudio 3	ATGAM + andrógeno	26	42 (6 m)	>0,9	55 ^{**} (24 mo)	=0,65
	ATGAM + placebo	27	44 (6 m)		50 ^{**} (24 mo)	
	ATGAM pacientes históricos de control	68	51 (6 m)	NA	56 (24 mo)	

*Se definió la respuesta hematológica de forma diferente en estudios distintos.

†† Evaluación de la respuesta por parte del patrocinador

§§ Evaluación de la respuesta por parte del investigador

§ Este estimado de supervivencia incluye a los 21 sujetos aleatorizados para recibir ATGAM, más otros 11 sujetos cruzados desde el grupo de control.

**Solo pacientes con anemia aplásica severa.

15 ALMACENAMIENTO

Almacene en refrigerador de 2° a 8 °C. **NO CONGELAR.**

Para las condiciones de almacenamiento de la solución diluida, ver Dosis y Administración (2.2).

16 INFORMACION DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Notifique a los pacientes que reciben ATGAM que se los monitoreará en un centro equipado y provisto de personal, con recursos adecuados de laboratorio y de medicina para asistencia sintomática.

Informe a los pacientes que ATGAM puede causar reacciones alérgicas graves, infección o función hepática o renal anormal.

Reacciones Alérgicas Graves

- Recomiende al paciente suspender el tratamiento con ATGAM y buscar asistencia médica inmediata si aparecen signos/síntomas de una reacción alérgica o inmune [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

Prueba Cutánea

- A pesar de la selección y las pruebas, los productos fabricados con componentes de sangre humana, como ATGAM, pueden conllevar riesgo de transmitir agentes infecciosos (p. ej. virus). Hable de los riesgos y los beneficios del tratamiento con los pacientes antes de iniciar el tratamiento [ver Advertencias y Precauciones (5.2)].

Infecciones

- Recomiende al paciente suspender el tratamiento con ATGAM e informe cualquier signo/síntoma de leucopenia, trombocitopenia o infección (p. ej. fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, falta de aliento, diarrea o dolor estomacal) [ver Advertencias y Precauciones (5.1), (5.2), (6)].

Los proveedores de salud deberían remitirse a labels.fda.gov o DailyMed para consultar la versión más actualizada del prospecto.

El prospecto del medicamento puede haber sido actualizado. Para obtener información de prescripción completa, visite www.pfizer.com.

Documento de referencia utilizado para la actualización: USPI LAB-0019-7.0

**Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 02-22412035**

17 REFERENCIAS

1. Hardy MA, Nowygrod R, Elberg A, Appel G. Use of ATG in treatment of steroid-resistant rejection. *Transplantation* 1980; 29(2):162-4.
2. Nowygrod R, Appel G, Hardy MA. Use of ATG for reversal of acute allograft rejection. *Transplant Proc* 1981; 13(1):469-72.
3. Filo RS, Smith EJ, Leapman SB. Reversal of acute renal allograft rejection with adjunctive ATG therapy. *Transplant Proc* 1981; 13(1):482-90.
4. Shield CF III, Cosimi AB, Tolkoff Rubin N, et al. Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. *Transplantation* 1979; 28(6):461-4.
5. Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, Herrin JT. Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1981; 31(2):143-5.
6. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: importance of T cell monitoring. *Surgery* 1976; 80(2):155-63.
7. Wechter WJ, Brodie JA, Morrell RM, et al. Antithymocyte globulin (ATGAM) in renal allograft recipients: multicenter trials using a 14-dose regimen. *Transplantation* 1979; 28(4):294-302.
8. Butt KMH, Zielinski CM, Parsa I, et al. Trends in immunosuppression for kidney transplantation. *Kidney Int* 1978; 13(Suppl 8): S95-S8.
9. Ettenger RB, Rosenthal JT, Marik JL, et al. Improved cadaveric renal transplant outcome in children. *Pediatric Nephrol* 1991; 5:137-42.