

ATG-Fresenius S

Solución concentrada de Inmunoglobulina Anti-linfocitos T Humanos de origen de conejo.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ATG-Fresenius S

Solución concentrada de Inmunoglobulina Anti-linfocitos T Humanos de origen de conejo
20 mg/ml

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución concentrada contiene:

Inmunoglobulina anti linfocitos T humanos obtenida a partir de conejos 20 mg
(Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

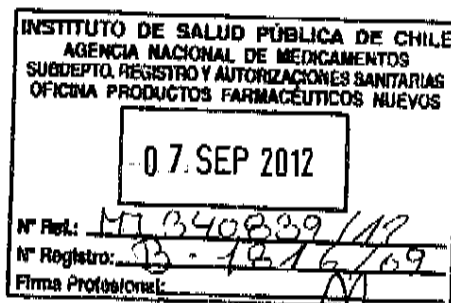
4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ATG-Fresenius S está indicado en combinación con otros medicamentos inmunosupresores para la supresión de células inmunocompetentes, que son la causa del rechazo agudo o de la enfermedad de injerto contra huésped. Generalmente se administra para las indicaciones siguientes:

Prevención del rechazo agudo del trasplante en pacientes que reciben trasplantes alogénicos de órganos sólidos

ATG-Fresenius S está indicado en combinación con otros medicamentos inmunosupresores (p.ej., glucocorticosteroides, antagonistas de purina, inhibidores de calcineurina o inhibidores de mTOR) para aumentar la inmunosupresión tras un trasplante alogénico de órganos sólidos.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides después de un trasplante alogénico de órganos sólidos

ATG-Fresenius S está indicado para el tratamiento de episodios agudos de rechazo resistentes a corticosteroides después del trasplante alogénico de órganos sólidos si el efecto terapéutico del tratamiento con metilprednisolona ha demostrado ser insatisfactorio.

Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en adultos tras un trasplante de células madre (TCM) alogeno

ATG-Fresenius está indicado para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (IECH) en adultos con neoplasia hematológicas malignas tras el trasplante de células madre procedente de donantes compatibles no emparentados, en combinación con la profilaxis habitual mediante ciclosporina A/ metotrexato.

4.2 Posología y forma de administración

ATG-Fresenius S debe ser prescrito solamente por médicos con experiencia en la utilización de terapias inmunosupresoras. ATG-Fresenius S debe ser administrado bajo supervisión médica calificada.

Dosis recomendada

La dosis de ATG-Fresenius S depende de la indicación. Las recomendaciones de la dosis están basadas en el peso corporal.

Prevención del rechazo agudo del trasplante en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos alogénicos

El rango recomendado de la dosis es de 2 a 5 mg/kg/día de ATG-Fresenius S. Las dosis más frecuentes están en el intervalo de 3 a 4 mg/kg/día. La terapia debe comenzar en el día del trasplante de modo pre-, intra-, o inmediatamente postoperatorio. Dependiendo del estado del paciente, la dosis diaria seleccionada y el régimen inmunosupresor concomitante, la duración recomendada de terapia está en el rango de 5 a 14 días.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides después de un trasplante alogénico de órganos sólidos

El rango recomendado de la dosis es de 3 a 5 mg/kg/d de ATG-Fresenius S. Las dosificaciones más habituales están en el rango de 3 a 4 mg/kg/d. La duración del tratamiento variará según el estado del órgano trasplantado y la respuesta clínica, generalmente entre 5 y 14 días.

Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en adultos tras un trasplante de células madre (TCM) alogeno

En el marco de una pauta de acondicionamiento mieloblástico para el trasplante de células madre, la dosis recomendada es de 20 mg/kg/día de ATG-Fresenius S, generalmente empezando el día 3 hasta el día 1 antes del TCM.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. Las experiencias actuales muestran que los pacientes pediátricos no requieren una dosificación diferente a la de los pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) es limitada, pero no existe evidencia de que estos pacientes requieren una dosis diferente que otros grupos de edad.

Forma de administración

ATG-Fresenius S es un concentrado hipotónico para solución para perfusión con pH $3,7 \pm 0,3$ y no es para inyección directa. Tiene que ser diluido en solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) antes de la administración intravenosa al paciente. El volumen recomendado de la dilución es 250 - 500 ml. El tiempo estándar de la perfusión en el trasplante de órganos sólidos es de 4 horas. Mientras que en el caso de los trasplantes de células madre se recomienda un tiempo de perfusión de 4 a 12 horas. En el caso de la administración intraoperatoria generalmente se han empleado tiempos de perfusión de 0,5 a 2 horas.

Durante la administración, el paciente deberá ser vigilado de cerca en busca de síntomas de hipersensibilidad o anafilaxia. La primera dosis de ATG-Fresenius S debe ser administrada a una tasa reducida de perfusión durante los primeros 30 minutos. Si no aparece ningún síntoma de intolerancia, la tasa de perfusión se puede aumentar. En caso de reacciones anafilácticas o anafilactoides, el médico responsable debe estar preparado para tratar inmediatamente tal acontecimiento y se debe aplicar el tratamiento médico adecuado.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Alternativamente a la perfusión vía catéter venoso central, se puede escoger una vena grande periférica de alto flujo. Se recomienda la administración de metilprednisolona y/o antihistamínicos antes de la perfusión para mejorar la tolerancia sistémica y local. Se debe considerar la manipulación higiénica estándar del sitio de la inyección, la reducción de la velocidad de perfusión y/o un cambio del sitio de acceso venoso.

No se debe añadir heparina de sodio a la solución para perfusión de ATG-Fresenius S ni administrarla a través de la misma ruta.

ATG-Fresenius S no debe ser utilizado si la solución no es de clara a opalescente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

ATG-Fresenius S está contraindicado en pacientes con infecciones bacterianas, víricas o micóticas y parasitarias que no están bajo control terapéutico adecuado.

ATG-Fresenius S está contraindicado en pacientes de trasplante de órganos sólidos con trombocitopenia severa, es decir menos de 50.000 plaquetas/ μ l porque ATG-Fresenius S puede aumentar la trombocitopenia y así aumentar el riesgo de hemorragia.

ATG-Fresenius S está contraindicado en pacientes con tumores malignos excepto en casos en los que se realiza un trasplante de células madre como parte del tratamiento.

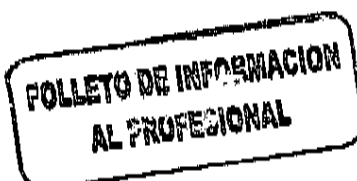
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que reciben ATG-Fresenius S deben ser atendidos en instalaciones equipadas y provistas con recursos de laboratorio y recursos médicos de apoyo adecuados para proporcionar tratamiento de emergencia si es necesario. ATG-Fresenius S debe ser administrado y vigilado bajo supervisión médica calificada.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con la administración de ATG-Fresenius S.

Antes de la primera administración de ATG-Fresenius S, se recomienda determinar si el paciente tiene un predisposición alérgica en su historial clínico, en particular a proteínas de conejo.



En caso de re-exposición en forma de re-tratamiento con ATG-Fresenius S o tratamiento con preparaciones de inmunoglobulina de conejo de otros fabricantes, el riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica es aumentado debido a una posible sensibilización durante el tratamiento anterior.

Trombocitopenia severa

El tratamiento con ATG-Fresenius S se debe interrumpir o abandonar en pacientes de trasplante de órganos sólidos que desarrollan trombocitopenia severa, (es decir menos de 50.000 plaquetas/ μ l) puesto que ATG-Fresenius S puede aumentar la trombocitopenia y así aumentar el riesgo de hemorragia. El personal clínico deberá estar preparado para medidas apropiadas de emergencia.

Trastornos hepáticos

ATG-Fresenius S debe ser administrado con especial cuidado en pacientes con enfermedades hepáticas. Los trastornos de coagulación preexistentes se pueden agravar. Se recomienda la vigilancia cuidadosa de los parámetros de trombocitos y coagulación.

Trastornos cardiovasculares

ATG-Fresenius S debe ser administrado con especial cuidado en pacientes con trastornos cardiovasculares conocidos o sospechados. En pacientes con hipotensión o descompensación cardiaca con síntomas ortostáticos (p.ej., inconsciencia, debilidad, vómito, náuseas), se debe considerar la ralentización/interrupción de la perfusión.

Infecciones

La terapia inmunosupresora aumenta el riesgo de infecciones en general. Los pacientes tratados con ATG-Fresenius S tienen un riesgo aumentado de desarrollo de infecciones bacterianas, víricas, micóticas, y/o parasitarias. Están indicadas las medidas adecuadas de vigilancia y tratamiento.

Vacunación

Durante el tratamiento con ATG-Fresenius S, se deberá advertir a los pacientes que las vacunas de virus inactivados quizás sean menos eficaces. La vacunación con virus vivo atenuado está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos.

Advertencia sobre agentes transmisibles

Entre las medidas estándar para evitar infecciones resultantes de la utilización de medicamentos preparados con componentes humanos se incluyen la selección de los donantes, la selección de donaciones individuales para marcadores específicos de la infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos cuando se administran medicamentos preparados utilizando

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

componentes humanos. Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas para el ATG-Fresenius S se consideran eficaces para virus con cubierta tales como el VIH, el VHB y el VHC. Las medidas adoptadas pueden ser de valor limitado frente a los virus sin cubierta, como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Medicamentos inmunosupresores

Además de ATG-Fresenius S, se administran rutinariamente otros medicamentos inmunosupresores concomitantes. No se ha observado ninguna interacción directa entre ATG-Fresenius S y corticosteroides, antagonistas de purina, inhibidores de calcineurina o inhibidores de mTOR. Sin embargo, la co-administración de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de infección, trombocitopenia, y anemia. Así, los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras combinadas deben ser vigilados con atención y se recomienda una adaptación adecuada del régimen.

Inhibidor de calcineurina

Unos niveles efectivos en la sangre de inhibidores de calcineurina pueden reducir la eficacia de ATG-Fresenius S. Por lo tanto, ATG-Fresenius S debe ser perfundido preferiblemente antes de la administración del inhibidor de calcineurina.

Vacunación

En pacientes inmunosuprimidos, la vacunación con virus vivo atenuado está contraindicada. La respuesta de los anticuerpos a otro tipo de vacunas puede disminuir (ve sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos con animales. No se dispone de datos clínicos en humanos en mujeres embarazadas o en período de lactancia. El riesgo potencial para el feto es desconocido. Se deberá actuar con precaución al prescribir a mujeres embarazadas.

Como mínimo la inmunoglobulina humana puede penetrar potencialmente la barrera placentaria o ser excretada en la leche materna humana. Por lo tanto, la decisión de tratar a mujeres embarazadas o en período de lactancia deberá ser tomada por el médico tratante y estar basada en una evaluación de riesgo/beneficio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

ATG-Fresenius S es un producto de inmunoglobulina con propiedades inmunosupresoras. Entre otros efectos adversos muy conocidos asociados con esta clase de medicamentos se incluyen síntomas relacionados con la liberación de citoquinas, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia y otros fenómenos alérgicos, el aumento de la susceptibilidad a infecciones, y la aparición de malignidades.

La naturaleza y la frecuencia de reacciones adversas descritas en esta sección fueron evaluadas en un análisis integrado de seguridad sobre la base de 6 estudios clínicos compuestos por 242 pacientes en las indicaciones prevención de rechazo en pacientes que reciben trasplantes renales (136 pacientes) y acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células madre (106 pacientes). El 94% de los pacientes analizados experimentó al menos una reacción adversa. El patrón de reacciones adversas comunicadas refleja en parte complicaciones frecuentes que suceden típicamente después de las intervenciones respectivas, trasplante renal (infección del tracto urinario, insuficiencia renal) y trasplante alogénico de células madre (pancitopenia, inflamación de las mucosas).

En la tabla a continuación, se indican y clasifican las reacciones adversas comunicadas con ATG-Fresenius S según su frecuencia y la clasificación de órganos del sistema. Las agrupaciones de la frecuencia se definen según la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	pancitopenia ^{***} , trombocitopenia, anemia, leucopenia
Poco frecuentes	polioitemia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	taquicardia
Trastornos oculares	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Frecuentes	fotofobia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	vómito, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis
Poco frecuentes	hernia inguinal*, esofagitis péptica, dispepsia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	pirexia**, escalofríos
Frecuentes	astenia, dolor torácico, hipertermia, inflamación de las mucosas, edema periférico
Poco frecuentes	edema
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hiperbilirrubinemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	choque anafiláctico**, reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección por CMV*, infección del tracto urinario*
Frecuentes	sepsis bacteriana**, neumonía**, pielonefritis*, infección por herpes, influenza, candidiasis oral, bronquitis, rinitis, sinusitis, nasofaringitis, infección outánea
Poco frecuentes	infección en el sitio del catéter, infección por virus de Epstein-Barr, infección gastrointestinal, erisipela, infección de herida
Investigaciones	
Frecuentes	aumento de creatinina en sangre *, positivo para antígeno de citomegalovirus, aumento de proteína C reactiva,
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	hiperlipidemia
Poco frecuentes	retención de líquidos, hipercolesterolemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	mialgia, artralgia, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Frecuentes	trastorno linfoproliferativo*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea, temblor
Frecuentes	parestesia
Trastornos renales y urinarios	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Frecuentes	necrosis tubular renal*, hematuria
Poco frecuentes	insuficiencia renal**, necrosis renal*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disnea
Frecuentes	tos, epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	eritema, prurito, erupción
Poco frecuentes	dermatitis medicamentosa
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	sofoco
Frecuentes	hipotensión*, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión
Poco frecuentes	choque**, linfocite

* Reacción grave

** Reacción grave, en casos aislados con desenlace fatal

Reacciones adversa de interés especial

Síntomas relacionados con la liberación de citoquinas

Estas reacciones ocurren debido a la liberación de citoquinas e incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, vómito, taquicardia, y cambios circulatorios. Estas reacciones se pueden englobar bajo la entidad clínica de síndrome de liberación de citoquinas. Se observan con frecuencia durante o después de la administración de ATG-Fresenius S. Los síntomas son generalmente bien manejables. Se puede administrar medicación profiláctica para aliviar estos síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad

Se observan frecuentemente reacciones como sofocos, erupción, eritema, disnea con o sin broncoespasmo, y tos durante y después de la administración. Estas reacciones responden generalmente bien al tratamiento. La administración de una medicación profiláctica apropiada puede mejorar estos síntomas. La ocurrencia de anafilaxia/choque anafiláctico requiere la finalización inmediata de la perfusión. La enfermedad del suero, observada cuando ATG-Fresenius S se administra durante largos tratamientos y a dosis bajas, es raramente grave y responde generalmente bien al tratamiento sintomático.

Cambios hematológicos

Se observan comúnmente cambios transitorios de los recuentos de trombocitos y leucocitos, documentados generalmente como trombocitopenia y leucopenia, después de la administración de ATG-Fresenius S. Frecuentemente se observa anemia después de administración de ATG-Fresenius S.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Infecciones

Los pacientes tratados con regímenes inmunosupresores tienen una susceptibilidad aumentada a las infecciones. En el primer año después de un trasplante de órganos sólidos, la mayoría de pacientes que recibieron ATG-Fresenius S desarrollaron infecciones bacterianas, víricas o de origen micótico. La infección del tracto urinario es una infección bacteriana muy común; el CMV es la causa de infecciones víricas muy comúnmente. Entre las infecciones comunicadas frecuentemente se incluyen la sepsis bacteriana, la neumonía bacteriana, pielonefritis, las infecciones víricas por herpes, y la candidiasis oral. Las infecciones por VEB, neumonía por CMV y gastroenteritis por CMV son infecciones víricas poco frecuentes. La candidiasis sistémica es una infección micótica poco frecuente. La mayoría de las infecciones es generalmente manejable con tratamiento. Ha habido informes aislados de infecciones potencialmente mortales o incluso fatales. Una vigilancia apropiada y el tratamiento profiláctico pueden reducir la tasa de infección.

Malignidad

La prevalencia de malignidad después del tratamiento con ATG-Fresenius ha sido generalmente baja en todos los estudios y publicaciones y es comparable con la prevalencia observada con otras combinaciones de medicamentos inmunosupresores. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante fue comunicada exclusivamente en pacientes que habían sido sometidos a un trasplante alogénico de células madre (1,7%).

Otras reacciones médicamente importantes

Se han comunicado casos raros (menos de 1 de cada 1000 pacientes) de hemólisis, mortal en casos aislados, en relación con la administración de ATG-Fresenius S.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

ATG-Fresenius S se utiliza en relación con el peso corporal. La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. Las experiencias actuales muestran que el perfil de seguridad en pacientes pediátricos no difiere del de pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada

Las personas mayores (≥ 65 años) quizás sean más sensibles a la inmunosupresión general debido a la probabilidad de enfermedades crónicas duraderas y las terapias implicadas. Además, debido a la disminución biológica en los mecanismos inmunes de

defensa, se sospecha que las personas mayores tienen un riesgo más alto de desarrollar infecciones. Sin embargo, no hay informes que indiquen problemas especiales con el uso de ATG-Fresenius S en este grupo de edad.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda el uso inmediato de antibióticos de amplio espectro, antimicóticos y terapia antiviral. El tratamiento con ATG-Fresenius S debe ser discontinuado y cualquier otro tratamiento inmunosupresor concurrente debe ser ajustado según el hemograma (en particular, leucocitos y linfocitos). El recuento plaquetario debe ser vigilado de cerca y se debe iniciar un tratamiento de sustitución como corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor específico, código ATC: **L04AA04**.

ATG-Fresenius S es una inmunoglobulina policlonal anti linfocitos T derivada de conejos inmunizados con células Jurkat, una línea celular linfoblastoide. La expresión de los marcadores de células T sobre células Jurkat es coherente con los efectos de ATG-Fresenius S en linfocitos. Se ha hallado que ATG-Fresenius S contiene anticuerpos contra antígenos de superficie adicionales de células Jurkat.

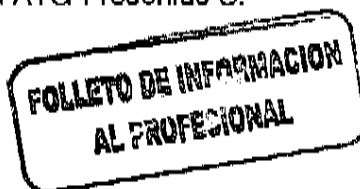
El análisis de subgrupos de linfocitos en pacientes que recibieron ATG-Fresenius S mostró una disminución en los subgrupos de linfocitos que poseen proteínas de superficie, las cuales son expresadas por la línea de células Jurkat.

ATG-Fresenius S es citotóxico contra linfocitos humanos. Los datos muestran que los linfocitos activados son más susceptibles.

ATG-Fresenius S no activó células T (a través de CD3) ni linfocitos pero inhibió la activación de células T por un anticuerpo anti-CD3.

ATG-Fresenius S redujo la migración de células humanas de melanoma mediante la unión a moléculas de adhesión.

Las propiedades anti-adhesivas (actividad anti-LFA1 y anti-ICAM1) podrían explicar por qué la adición de ATG-Fresenius S disminuyó la resistencia vascular de vasos de riñón y redujo la retención de linfocitos en el riñón cuando se perfundieron riñones porcinos con linfocitos humanos incubados con o sin ATG-Fresenius S.



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

ATG-Fresenius S prolongó la supervivencia del injerto de piel en macacos rhesus. La inmunosupresión fue evidente en este modelo y se observaron leucopenia y linfopenia. En macacos cynomolgus, ATG-Fresenius S tuvo un efecto beneficioso en la lesión de isquemia/reperfusión por inhibición de la adherencia de linfocitos y neutrófilos.

En pacientes de trasplante renal bajo tratamiento estándar con ATG-Fresenius S, los recuentos leucocitarios y plaquetarios disminuyeron pero regresaron a niveles normales en los siguientes 10 días tras el trasplante. Asimismo, los recuentos de linfocitos y subpoblaciones de linfocitos disminuyeron apreciablemente. Se observó una disminución en los recuentos de CD2, CD3, CD4 y CD8. Se observó un regreso a niveles dentro del rango normal para CD8 pero no para CD2, CD3 y CD4 en los primeros 20 días tras la operación.

Se ha observado el efecto del tratamiento estándar con ATG-Fresenius S en subpoblaciones de linfocitos y una reversión persistente de la proporción CD4/CD8 hasta un periodo de 66 meses en pacientes después de un trasplante de riñón.

Después de que una dosis alta única de 9 mg/kg de ATG-Fresenius S, TNF- α e IL-10 aumentaron, mientras que IL12p40 disminuyó ligeramente e IL-12p70 no fue estimulado.

Estudio sobre el uso en trasplantes de células madre

Los resultados de un estudio de seguimiento de dos años en pacientes sometidos a trasplantes de células madre con injerto de donantes compatibles no emparentados mostraron que la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda (EiCHA) y enfermedad de injerto contra huésped crónica (EiCHc), así como la mortalidad por EiCH, se vieron reducidas en los pacientes que recibieron ATG_Fresenius S, además de la profilaxis estándar de EiCH.

Métodos

El estudio prospectivo multicéntrico al descubierto se llevó a cabo en 31 centros de 10 países europeos. Un total de 202 pacientes adultos con neoplasia hematológicas malignas fueron asignados aleatoriamente de forma centralizada a dos grupos de tratamiento. En ambos grupos, los pacientes recibieron ciclosporina y metotrexato y en uno de ellos recibieron además ATG-Fresenius S 20 mg/kg administrado los días 3-2 y 1 antes del TCM. El conjunto de análisis completo incluyó a 201 pacientes que fueron sometidos a trasplante de sangre periférica (n=164,82%) o de médula ósea (n=37,18%) de donantes no emparentados después de un acondicionamiento mieloblastivo. Dichos pacientes fueron analizados de acuerdo con el tratamiento que les había sido asignado aleatoriamente (ATG-Fresenius S n=103, control n=98). El criterio primario de valoración

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

fue el fracaso temprano del tratamiento: EICHa de grado III-IV o fallecimiento en los 100 días posteriores al trasplante.

Resultados:

La adición de ATG-Fresenius S a la profilaxis estándar de la EICH da lugar a una disminución de la incidencia de todas las formas de EICH: EICHa (grupos de intensidad: I-IV, II-IV y III-IV) y EICHc (grupos de intensidad: limitada y extensa). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a recaídas, mortalidad sin recaídas y supervivencia total.

Criterio de valoración primario: la incidencia del fracaso temprano del tratamiento fue del 21,4% frente al 34,7% en el grupo de control (oportunidad relativa [odds ratio] ajustada 0,56 IC [0,28 – 1,11]: $p=0,0983$).

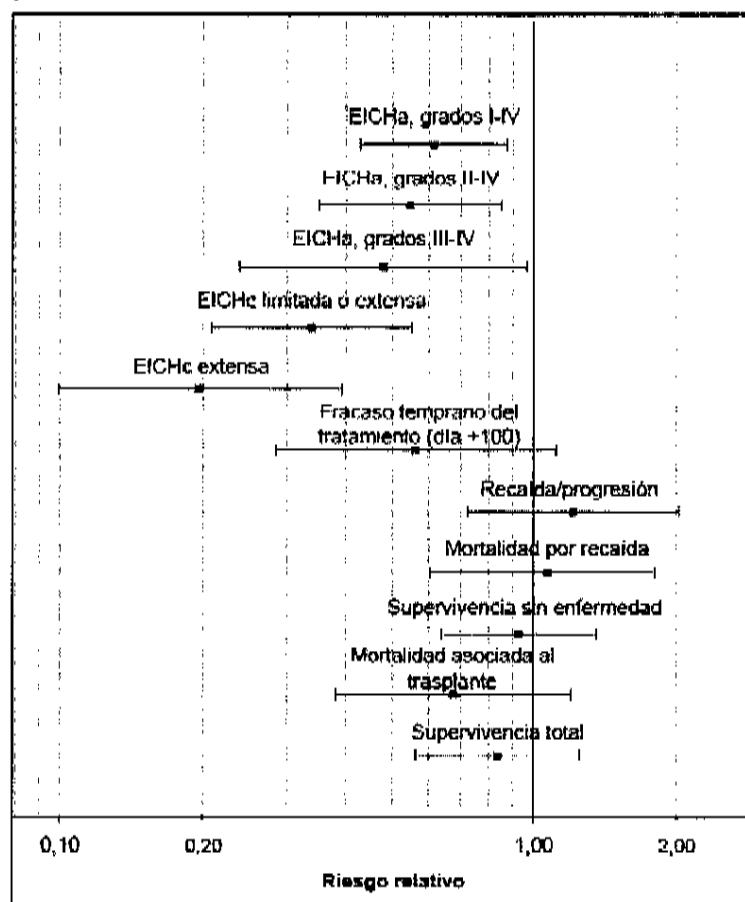
La incidencia acumulada de EICHa de grados III-IV fue del 11,7% en el grupo de ATG-Fresenius S frente al 25,5% en el grupo de control (cociente de riesgo instantáneos [hazard ratio, HR] ajustado 0,48: IC [0,24-0,96]: $p=0,0392$). La incidencia acumulada de EICHa de grados II-IV fue del 33,0% en el grupo de ATG-Fresenius S frente al 52,0% en el grupo de control (HR ajustado 0,55: IC [0,38-0,85]: $p=0,0077$).

La incidencia acumulada a lo largo de 2 años de EICH crónica extense fue del 12,2% al 45,0% (HR ajustado 0,196: IC [0,10-0,39]: $p<0,0001$).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Figura 1. Riesgo relativo del grupo que recibió ATG-Fresenius S con respecto al grupo de control para los parámetros de eficacia primario y secundarios, ajustado con respecto al origen de las células madre y el grado de la enfermedad (estimador puntual e IC 95%)



5.2 Propiedades farmacocinéticas

ATG-Fresenius S se administra vía intravenosa y es por lo tanto 100 % biodisponible.

ATG-Fresenius S es susceptible al metabolismo de las proteínas como lo son otras proteínas corporales.

La semivida de ATG-Fresenius S es aproximadamente 14 días (en caso de una dosis de 4 mg/kg/d a lo largo de 7 días) y varía de 4 a 5 días dependiendo de la dosis y la duración de la administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Los estudios bibliográficos han mostrado que los anticuerpos específicos de células T han sido eliminados más rápido que la IgG total de conejo.

Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos a partir de las secciones de toxicocinética de los estudios de toxicología. ATG-Fresenius S se absorbe rápidamente y es eliminado lentamente. La exposición sistémica fue proporcional en todos niveles de dosis, aumentada con dosis repetidas, sin diferencias en cuanto al sexo. No se observaron interacciones farmacológicas con la prednisolona.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología no clínicos se investigó el ATG-Fresenius S en estudios de dosis única en conejos, macacos cynomolgus y macacos rhesus, y en estudios de dosis repetidas en macacos rhesus. ATG-Fresenius S fue bien tolerado. Algunos de los efectos observados se deben a la actividad farmacodinámica específica de ATG-Fresenius S, que tiene como resultado la inmunosupresión y una disminución pronunciada del recuento linfocitario, especialmente en los linfocitos T. A dosis altas (250 a 300 mg/kg) se han observado reacciones anafilácticas en macacos rhesus. La co-administración de prednisolona redujo la toxicidad de ATG-Fresenius S. No se observó enfermedad del suero y hubo una marcada mejora de los signos clínicos en comparación con ATG-Fresenius S solo.

No se observó ningún efecto sobre el SNC, el sistema cardiovascular ni respiratorio en un estudio farmacológico de seguridad en gatos.

No se observó ninguna actividad genotóxica, ninguna irritación local ni ningún anticuerpo anti membrana basal glomerular. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad o de toxicidad reproductiva.

DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Según última fórmula aprobada en el registro actualizado del producto.

~~Fosfato diácido de sodio dihidratado~~

~~Ácido fosfórico (85%) (Para el ajuste de pH)~~

~~Agua para inyectables~~



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

6.2 Incompatibilidades

ATG-Fresenius S concentrado para solución para perfusión no se debe mezclar con glucosa, sangre, derivados de la sangre, soluciones que contienen lípidos, ni heparina de sodio.

6.3 Periodo de validez

Concentrado para solución para perfusión: 24 meses

La estabilidad física y química en-uso de la solución diluida han sido demostradas durante 48 horas a temperatura ambiente. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido se debe utilizar inmediatamente. Si no es utilizado inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

Para las instrucciones sobre la preparación y administración del medicamento, ver sección 4.2.

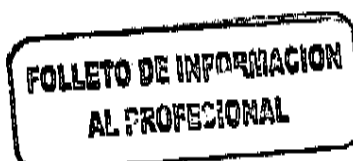
6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 1 o 10 viales que contienen 5 ml de solución

Envase con 1 o 10 viales que contienen 10 ml de solución

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del material no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el producto, se realizará de acuerdo con la normativa local.



Fabricado y procedente de Fresenius Biotech GmbH, Alemania.
Distribuido por Fresenius Kabi Chile Ltda., y Laboratorios Sanderson S.A.

BIBLIOGRAFIA
ATG - FRESENIUS (S)

TOXICIDAD
ESTUDIOS DE TOXICIDAD DOSIS SIMPLE

1. Leuschner F., Neumann B.W.
Acute toxicity tests on ATG (anti-lymphocyte-globulin) abbreviated to "ATG" applied per infusionem in rabbits.
Report dated: Feb.23.1981.

2. Leuschner F., Neumann B.W.
Acute toxicity tests on ATG (anti-lymphocyte globulin) abbreviated to "ATG" applied per infusionem in rhesus monkeys.
Report dated: Feb. 23.1981

3. Leuschner F., Neumann B.W.
21 day's infusion toxicity of ATG (anti-lymphocyte globulin) abbreviated to ATG in rhesus monkeys.
Report dated: March 2, 1981.

4. Leimbeck R., Grotsch W.
Mutagenicity of ATG Fresenius in the Amex Salmonella/microsome plate test.
Report dated: June 1, 1992.

5. Marzin D., Vo Phi H.
Mutagenicity test on Salmonella typhimurium his using B.N. Ames's technique on the compound ATG.
Report dated: July 17, 1992

6. Marzin D., Vo Phi H
Gene mutation assay at the HPRT locus in V79 chinese hamster cell culture (6 thioguanine resistance) carried out with the compound ATG.
Report dated: Aug. 25, 1992

7. Marzin D., Vo Phi



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Test for chromosome aberrations by in vitro V79 chinese hamster cell metaphase analysis on the compound ATG. Report dated: Oct. 15, 1992

BIBLIOGRAFIA

ATG - FRESENIUS (S)

FARMACODINÁMICOS
EFFECTOS FARMACODINÁMICOS CON RELACION A LAS INDICACIONES
PROPUESTAS

1. Balner H., Vreeswijk van W.

Report sobre *in vivo* Prufung der immunosuppressiven und toxischen Wirkung von ATG Fresenius am Rhesus-Affen. Reports dated: Jul.26, 1980, Jan 27, 1981, Jan 25, 1982

2. Skamene E., Hawkins D., Gold P., Freedman S.O., Taylor H.E.

Studies on nephrotoxic antibody in antilymphocyte globulin. Transplantation 1972, vol. 13, 1, 9 – 14.

3. Westberg N.G., Simmons R.L., Raji L., Moberg A.W., Kjellstrand C.M., et al.

Antiglobulin to cultured human lymphocytes does not bind to human allograft

ESTUDIOS FARMACODINAMICOS EN GENERAL

1. Leuschner F., Neumann B.-W.

Preliminary tests on the effects of ATG (anti-human T lymphocyte globulin) on the central nervous system when administered via the intravenous route in the conscious cat
Report dated: Sept. 30, 1981.

2. Leuschner F., Neumann B.-W.

Tests on the possible effects of ATG (anti-human T lymphocyte globulin) administered via the intravenous route on various cardiovascular parameters (with special emphasis on renal blood flow) and respiration in the anaesthetized cat.

Report dated: Sep. 30, 1981.



BIBLIOGRAFIA

ATG - FRESENIUS (S)

ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

No hay estudios farmacocinéticos disponibles. Sin embargo, este tipo de estudios no parecen ser apropiados en el caso de ATG –Fresenius (S), como es una inmunoglobulina y el promedio de vida útil de la inmunoglobulina en la sangre circulante esta ya bien documentada, así esta información no contribuiría en nada al conocimiento de las propiedades de este tipo de productos.

OTRA INFORMACIÓN

1. Barnes A.D., Hawker R.J., Dukes H.

The use of monkeys in testing the immunosuppressive activity and toxicity of antihuman lymphocyte sera.

In: ALG Therapy and standardization workshop:

Bad Soden/Ts, April 1972

Behring Institute Mitteilungen, 1972, 51, 8-11

2. Bach J.F., Dormont J.

Further developments of the rosette inhibition test for the testing of antihuman lymphocyte serum.

Transplantation, 1971, vol. 11, 1, 96 – 100

3. Thomas J.M., Williams E.A.J., Thomas F.T., Millington G.M.

T cell-specific activity in rabbit anti-human thymocyte globuline.

Transplantation, 1978, vol.25,3 97-102

4. Thimel H., Rodt H.V.

ATG Fresenius, Analytisches Sachverständigen-Gutachten.

Report dated: October 1982

5. Balner H.

Standardization of anti-human lymphocyte sera by “ *in vivo*” testing.

In: **ALG therapy and standarization workshop.** Bad Soden/Ts, April 1972

Behring Institute Mitteilungen, 1972, 51, 1-7

6. Balner H., Dersjant H., Betel I., van Bekkum D.W.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ATG FRESENIUS S SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/mL
REF: MT340839/12 **REG. ISP N° B-1816/09**

Current state of evaluating anti-human lymphocyte sera by « in-vivo » testing.
Symp. Series immunobiol. Standard: 16, 179-186 Karger, Basel/Munchen/New York, 1970

7. Johannsen R., Seiler F.R.

The micro-complement fixation test as an assay of the immunosuppressive activity of anti-human lymphocyte globulin. In: ALG therapy and standarization workshop.

Bad Soden/Ts, April 1972

Behring Institute Mitteilungen, 1972, 51, 33-39.

8. Leimenstoll G., Zerrenthin N., Niedermayer W., Steinmann J.

An antihymocyte globulin of rabbit origin inhibits the antigen-induced activation of alloreactive T cells by blocking CD2. Transplantation Proceedings, 1991, vol.23, 1, 982-984

9. Reichenspumer H., Human, P.A., Boehm D.H., Rose A.G., May R., et al.

Optimalization of immunosuppression after xenogeneic heart transplantation in primates.

J. Heart Transplant., vol. 8, 3, 200-208

10. Balner H.

In vivo evaluation of antihuman lymphocyte sera.

Federation proceedings, 1970, vol.29, 1, 177-179

11. Kayhoe D.E., Darrow C.C., Scott R.C.

The in vivo activity of antilymphocyte serum. In: ALG therapy and standarization workshop.

Bad Soden/Ts, April 1972 Behring Institute Mitteilungen, 1972, 51, 12-14

12. Thomas J., Thomas F., Wolf J.S., Levinson H., Maurer H., et al.

Antithymocyte globulin (ATG) of high immunosuppressive potency and low toxicity for clinical use. Revue Transplant, Proceed., 1975, vol. 7(1), suppl. 1, 789-793

13. Wechter W.J., Nelson J.W., Perper R.J., Parcels A.J. Riebe K.W. et al.

Manufacture of antithymocyte globulin (ATGAM) for clinical trials Transplantation, 1979, vol. 28, 4, 303-307

14. Vreeswijk van W.

In vitro Zytotoxizitat von ATG Fresenius auf T und B Lymphozyten von Rhesus-Affen und Menschen. Report dated: June 4, 1992

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

15. Hammer C.

Test Report: Investigation of the side-effect potential of ATG
Fresenius batch F 05 Report dated: 24 August 1995

16. Hammer C.

Test Report: Investigation of the allergenic potential of ATG Fresenius batch F 05
Report dated: 24 August 1995

17. Fresenius Biotech GmbH

Clinical Study Report AP-AS-21-DE_CSR.05 GvHD prophylaxis after SCT.
Report dated: 11 October 2010

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

