



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

DISPOSICIÓN N°

9 4 0 0

BUENOS AIRES, 09 NOV 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-004165-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada ATG-FRESENIUS/ GLOBULINA ANTI-LINFOCITO T HUMANO DE SUERO DE CONEJO, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 42.252.

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

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones de los prospectos aprobados.

Que a fojas 186, 188 y 191 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de la evaluación favorable de la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los

Rg.  
242

L.V



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

DISPOSICIÓN N°

9 4 0 0

Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma GADOR S.A. los proyectos de prospectos que obran a fojas 150 a 161, 162 a 173 y 174 a 185 para la especialidad medicinal ATG-FRESENIUS/ GLOBULINA ANTI-LINFOCITO T HUMANO DE SUERO DE CONEJO, anulando los anteriores y desglosando los de fojas 150 a 161.

ARTÍCULO 2º- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.252, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-004165-14-6

DISPOSICIÓN N°

9 4 0 0

Rp Rca

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

9400



Proyecto de prospecto interior de envase.

ATG-Fresenius

09 NOV 2015

Inmunoglobulina anti-linfocito T humano de suero de conejo

20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta

Industria Alemana

## COMPOSICION

Cada ml contiene:

Inmunoglobulina anti-linfocito T humano de conejo	20,00 mg
Sodio dihidrogenofosfato dihidrato	1,56 mg
Acido fosfórico (85%) c.s.p. pH 3.4-4.0	
Agua para inyectables c.s.p.	1,00 ml

## ACCION TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor específico, código ATC: L04AA04.

## INDICACIONES

ATG-Fresenius está indicado en combinación con otros medicamentos inmunosupresores para la supresión de células inmunocompetentes, que son la causa del rechazo agudo, la enfermedad injerto contra huésped o la anemia aplásica.

Generalmente se administra para las indicaciones siguientes:

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

ATG-Fresenius 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.

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

ATG-Fresenius 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.

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. GUSTINI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



### Acondicionamiento previo al trasplante de células madre (TCM)

ATG-Fresenius se administra como parte del régimen de acondicionamiento antes del trasplante de células madre para anular la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica. Está indicado especialmente en el trasplante de células madre de voluntarios relacionados o no relacionados para el tratamiento de trastornos hematológicos malignos o no malignos.

### Tratamiento de la anemia aplásica

ATG-Fresenius está indicado en combinación con otros medicamentos inmunosupresores (por ejemplo metilprednisolona o inhibidores de calcineurina) para el tratamiento de la anemia aplásica moderada o aguda.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### **Propiedades Farmacodinámicas**

ATG-Fresenius 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 en linfocitos. Se ha hallado que ATG-Fresenius contiene anticuerpos contra antígenos de superficie adicionales de células Jurkat.

El análisis de subgrupos de linfocitos en pacientes que recibieron ATG-Fresenius 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 es citotóxico contra linfocitos humanos. Los datos muestran que los linfocitos activados son más susceptibles.

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

ATG-Fresenius 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 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.

ATG-Fresenius 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 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, los recuentos

  
GUSTAVO P. OSORIO  
ABDOERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



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 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, TNF- $\alpha$  e IL-10 aumentaron, mientras que IL12p40 disminuyó ligeramente e IL-12p70 no fue estimulado.

### Propiedades Farmacocinéticas

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

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

La semivida de ATG-Fresenius 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 45 días dependiendo de la dosis y la duración de la administración.

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 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.

### Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología no clínicos se investigó el ATG-Fresenius en estudios de dosis única en conejos, macacos cynomolgus y macacos rhesus, y en estudios de dosis repetidas en macacos rhesus. ATG-Fresenius fue bien tolerado. Algunos de los efectos observados se deben a la actividad farmacodinámica específica de ATG-Fresenius, 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. No se observó enfermedad del suero y hubo una marcada mejora de los signos clínicos en comparación con ATG-Fresenius 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.

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. GARCIA  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957

9 4 0 0



## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

### Dosis recomendada

La dosis de ATG-Fresenius 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

#### *Tratamiento estándar*

El rango recomendado de la dosis es de 2 a 5 mg/kg/d de ATG-Fresenius. Las dosis más frecuentes están en el intervalo de 3 a 4 mg/kg/d. La terapia debería 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.

#### *Terapia de dosis alta única*

La terapia de dosis alta única está recomendada para pacientes sin un riesgo inmunológico aumentado. La dosis recomendada es 9 mg/kg de ATG-Fresenius iniciada de modo pre-, intra-, o inmediatamente postoperatorio.

#### *Terapia de dosis alta única más terapia estándar acortada*

La terapia de dosis alta única más terapia estándar acortada se recomienda para pacientes de alto riesgo inmunológico (p.ej., re-trasplante, positivos de anticuerpos reactivos contra panel, múltiples, retraso en la iniciación de inhibidores de calcineurina, regímenes de evitación de corticosteroides, periodos largos de tiempo de isquemia fría).

La dosis recomendada es 9 mg/kg de ATG-Fresenius seguida de 3 mg/kg/d de ATG-Fresenius a lo largo de 3 a 4 días.

### 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. 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.

### Acondicionamiento previo al trasplante de células madre

#### *ATG-Fresenius como parte de regímenes de acondicionamiento mieloablativos para el TCM alogénico.*

El rango recomendado de la dosis es de 10 a 30 mg/kg/d de ATG-Fresenius comenzando generalmente desde el día -3 hasta el día -1 anterior al TCM.

GADOR S.A.  
GUSTAVO A. OSUNA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

12

GADOR S.A.  
CLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

9400



*ATG-Fresenius como parte de regímenes de acondicionamiento de toxicidad reducida para el TCM alogénico.*

El rango recomendado de la dosis es de 5 a 10 mg/kg/d de ATG-Fresenius comenzando generalmente desde el día -4 hasta el día -1 anterior al TCM.

#### Tratamiento de la anemia aplásica

El rango recomendado de la dosis es de 5 mg/kg/d de ATG-Fresenius a lo largo de 5 días.

#### **Forma de administración**

ATG-Fresenius es un concentrado hipotónico para solución para perfusión con pH  $3,7 \pm 0,3$  y no está indicado para inyectar directamente. Tiene que ser diluido en solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes de la administración intravenosa al paciente. Se recomienda el uso de una disolución con una porción de 1:7 (por cada 1 ml de ATG Fresenius se deben añadir 6 ml de solución de cloruro de sodio) para garantizar el nivel de osmolaridad.

Si se emplean disoluciones mayores, junto con un pH más elevado de la solución para infusión, esto puede tener como consecuencia la formación de partículas. **No deben utilizarse las soluciones que contengan partículas visibles.** Debe perfundirse intravenosamente durante un periodo de administración de 4 horas como mínimo (tratamiento estándar) o de 0,5 a 2 horas (tratamiento único de dosis alta).

La primera dosis de ATG-Fresenius debe ser administrada a una tasa reducida de perfusión durante los primeros 30 minutos después del inicio. El paciente deberá ser controlado cuidadosamente por el personal médico durante los tres primeros días de tratamiento.

Debe garantizarse un seguimiento cuidadoso del paciente para determinar la existencia de cualquier síntoma indicativo de reacción anafiláctica. Si no se observan signos de reacciones anafilácticas se podrá aumentar la velocidad de la infusión hasta una velocidad normal. En caso de que se presenten reacciones anafilácticas o anafilactoides, el médico responsable deberá estar preparado para actuar inmediatamente y deberá administrarse el tratamiento estándar adecuado.

En caso de administración periférica, deberá elegirse un vaso grande con un gran volumen de flujo sanguíneo. Se ha visto que la tolerancia sistémica y local mejoran si antes de la infusión se administran hidrocorticoides y/o antihistamínicos. La administración de ATG Fresenius a través de una vena periférica puede causar tromboflebitis. Hay que tomar las medidas higiénicas adecuadas en el sitio inyección, y considerar la posibilidad de reducir la velocidad de la infusión o cambiar el sitio de administración.

No se debe añadir heparina sódica a ATG-Fresenius solución para perfusión de ni tampoco se debe administrar a través de la misma vía.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

GADOR S.A.  
SUSANAHU  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

ND

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6957

9400



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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes que reciben ATG-Fresenius 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 debe ser administrado y vigilado bajo supervisión médica calificada.

### Reacciones de hipersensibilidad

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

Antes de la primera administración de ATG-Fresenius, se recomienda determinar si el paciente tiene una 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 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 se debe interrumpir o abandonar en pacientes de trasplante de órganos sólidos que desarrollan trombocitopenia severa, (es decir menos de 50.000 plaquetas/ $\mu$ l) puesto que ATG-Fresenius 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 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 debe ser administrado con especial cuidado en pacientes con trastornos cardiovasculares conocidos o sospechados. En pacientes con hipotensión o descompensación cardíaca 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 tienen un riesgo aumentado de desarrollo de infecciones bacterianas, víricas, micóticas, y/o parasitarias. Están indicadas las medidas adecuadas de vigilancia y tratamiento. En pacientes que van a someter a un trasplante de células madre se recomienda vigilar el estado de citomegalovirus (CMV) y de virus de Epstein-Barr (VEB) y administrar tratamiento preventivo adecuado.

### Advertencia sobre agentes transmisibles

Entre las medidas estándar para evitar infecciones resultantes de la utilización de medicamentos

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. GARCIA  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

M

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 8957





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

Las medidas tomadas para ATG Fresenius se consideran eficaces para virus con cubierta tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV), así como para los virus sin cubierta de la hepatitis A y el parvovirus B19.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones.

### Medicamentos inmunosupresores

Además de ATG-Fresenius, se administran rutinariamente otros medicamentos inmunosupresores concomitantes. No se ha observado ninguna interacción directa entre ATG-Fresenius 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.

### Vacunación

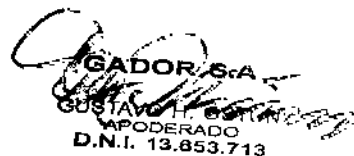
En pacientes inmunosuprimidos, la vacunación con virus vivo atenuado está contraindicada. La respuesta de los anticuerpos a otro tipo de vacunas puede disminuir.

### Incompatibilidades

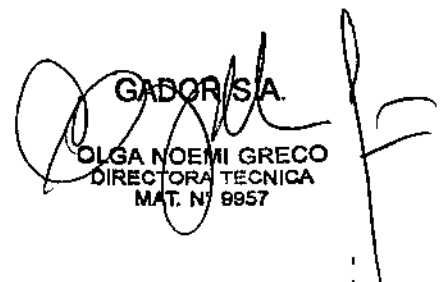
ATG-Fresenius concentrado para solución para perfusión no se debe mezclar con glucosa, sangre, derivados de la sangre, soluciones que contienen lípidos, ni heparina de sodio.

### Embarazo y lactancia

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

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. GAUDIN  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

M

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



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.

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

### Capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

### Información adicional sobre poblaciones especiales

Empleo en Pediatría: ATG-Fresenius 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.

Empleo en geriatría: Las personas mayores ( $\geq 65$  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 en este grupo de edad.

## REACCIONES ADVERSAS

ATG-Fresenius 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 de células madre (106 pacientes). Aproximadamente el 94% de los pacientes experimentó reacciones adversas. 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 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.

GADOR S.A.  
GUSTAVO M. GARCIA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

NS

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 6957

9400



### Reacciones adversas con ATG-Fresenius

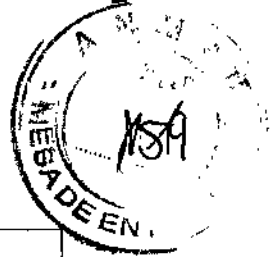
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	pancitopenia**, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Poco frecuentes	policitemia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	taquicardia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	fotofobia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	vómito, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis
Poco frecuentes	esofagitis péptica, dispepsia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	pirexia**, escalofríos
Frecuentes	astenia, dolor torácico, hipertermia, inflamación de las mucosas, edema periférico
Poco frecuentes	edema
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	shock anafiláctico**, reacción anafiláctica, hipersensibilidad
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
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 cutánea
Poco frecuentes	infección en el sitio del catéter, infección por virus de Epstein-Barr, infección gastrointestinal, erisipela, infección de herida
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes	aumento de creatinina en sangre *, positivo para antígeno de citomegalovirus, aumento de proteína C reactiva,
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	hiperlipidemia
Poco frecuentes	retención de líquidos, hipercolesterolemia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	mialgia, artralgia, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes	trastorno linfoproliferativo*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	cefalea, temblor
Frecuentes	parestesia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	necrosis tubular renal*, hematuria
Poco frecuentes	insuficiencia renal**, necrosis renal*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	disnea
Frecuentes	tos, epistaxis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	eritema, prurito, erupción
Poco frecuentes	dermatitis medicamentosa
<b>Trastornos vasculares</b>	

GADOR S.A.  
GUSTAVO M. POZZI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

9400



Muy frecuentes	sofoco
Frecuentes	hipotensión*, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión
Poco frecuentes	shock**, linfocite

\* reacción grave

\*\* reacción grave, en casos aislados con desenlace fatal

### **Reacciones adversas 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. 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/shock anafiláctico requiere la finalización inmediata de la perfusión. La enfermedad del suero, observada cuando ATG-Fresenius 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. Frecuentemente se observa anemia después de administración de ATG-Fresenius.

#### **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 los pacientes que recibieron ATG-Fresenius 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 más frecuente. 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 otros medicamentos inmunosupresores. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante fue comunicada

GADOR S.A.  
GUSTAVO M. ABUM  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

ND

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6957

9400



exclusivamente en pacientes que habían sido sometidos a un trasplante alogénico de células madre (1,7%).

### Otras reacciones médicamente importantes

Se comunicaron casos raros (menos de 1 de cada 1000 pacientes) de hemólisis, mortal en casos aislados, en relación a la administración de ATG-Fresenius.

### SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se recomienda el uso inmediato de antibióticos de amplio espectro, antimicóticos y terapia antiviral. El tratamiento con ATG-Fresenius 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.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**PRESENTACIÓN:** envases conteniendo 1 o 10 ampollas x 5 ml, 1 o 10 ampollas x 10 ml, 10 ampollas x 2 ml.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2-8°C) en su envase original para preservarlo de la luz.

ATG-Fresenius no debe ser utilizado si la solución no tiene un aspecto transparente a opalescente. La estabilidad tanto química como física de la solución diluida lista para utilizar ha sido demostrada durante 24 hs a temperatura ambiente. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido ha de utilizarse inmediatamente. De no hacerlo, el usuario será responsable de la duración y las condiciones de conservación hasta la utilización de la solución.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Elaborado por Fresenius Biotech GmbH, AM HAAG 8-7,82166 Grafelfin, Republica de Alemania.

Importado, distribuido y comercializado por:

**GADOR S.A.**  
GUSTAVO M. GUSTAVO  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

NB

**GADOR S.A.**  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957

9400



GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, Buenos Aires - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 42.252

Fecha de última revision: / /

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. GARCIA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

M

GADOR S.A.  
OLGA NOEMII GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957