

Atgam®

Pfizer Brasil Ltda.

Solução Para Diluição Para Infusão

50 mg/mL



Atgam[®]
soro antitímócito (equino)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Atgam[®]

Nome genérico: soro antitímócito (equino)

APRESENTAÇÃO

Atgam[®] 50 mg/mL de soro antitímócito (equino) em embalagem contendo 5 ampolas de 5 mL de solução para diluição para infusão.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de Atgam[®] com 50 mg/mL contém 250 mg de soro antitímócito (equino)

Excipientes: glicina, água para injetáveis, solução de hidróxido de sódio a 10% (ajuste de pH), solução de ácido clorídrico a 10% (ajuste de pH).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Atgam® é indicado para uso em crianças de 2 anos de idade ou mais e adultos para o tratamento de anemia aplástica moderada a severa adquirida, de etiologia imunológica conhecida ou suspeita, como parte da terapia imunossupressora padrão em pacientes sem indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou sem um doador compatível de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) disponível.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Tratamento de anemia aplástica

A eficácia de Atgam® foi avaliada em 5 estudos clínicos que incluíram um total de 332 pacientes com anemia aplástica, incluindo pacientes que apresentaram anemia aplástica de etiologia idiopática ou imunológica presumida e pacientes com anemia aplástica secundária a outras condições. Destes, 252 pacientes foram tratados com Atgam® 160 mg/kg, que foi administrado em doses igualmente divididas ao longo de 4 ou 8 ou 10 dias; 115 pacientes (46%) receberam Atgam® como o único agente imunossupressor, enquanto ciclosporina (CsA) foi coadministrado a 137 pacientes (54%).¹⁻¹³

A taxa de resposta em estudos individuais variou de 39% a 68%, sendo as taxas mais altas observadas nos estudos mais recentes que incluíram CsA (consulte a Tabela 1). Atgam® induziu casos de recuperação hematológica parcial ou completa e melhorou a sobrevida em pacientes com anemia aplástica de etiologia imunológica conhecida ou suspeita em pacientes sem indicação para o transplante de medula óssea.¹⁻¹³

160 mg/kg (dose total) administrados em 8 ou 10 dias¹⁴⁻¹⁷

Estudo 3-197; Estudo 3-198; e Estudo 5000

Em 3 estudos clínicos controlados concluídos na década de 1980, 115 pacientes avaliáveis com anemia aplástica moderada (estudo 3-197 e estudo 5000) a severa (todos os 3 estudos) que não eram candidatos a transplante de medula óssea receberam soro antitímócito equino (eATG) a 160 mg/kg de peso corporal durante 8 ou 10 dias; a idade dos pacientes variou de 1 a 76 anos. As taxas de resposta hematológica para pacientes tratados com eATG variaram de 39% a 52% nesses três estudos, e as taxas de sobrevida foram de 50% ou mais. Consulte a Tabela 1 para mais detalhes.

160 mg/kg (dose total) administrada em 4 dias^{13,18}

(Scheinberg 2011)

Um total de 120 pacientes sem tratamento prévio (60 por braço), com anemia aplástica severa, com 2 a 77 anos de idade, foram randomizados para receber eATG a 40 mg/kg de peso por dia por 4 dias ou globulina antitímócito de coelho (rATG) a 3,5 mg/kg/dia por 5 dias. Cada braço de tratamento também incluiu CsA a 10 mg/kg/dia (15 mg/kg/dia para crianças com menos de 12 anos de idade) administrado em doses divididas a cada 12 horas por pelo menos 6 meses, com a dose ajustada para manter níveis séricos de vale de 200 a 400 ng/mL. O desfecho primário foi a resposta hematológica em 6 meses, definida como não cumprir mais os critérios para anemia aplástica severa. A taxa de resposta hematológica observada em 6 meses foi favorável ao eATG em comparação ao rATG (68% vs. 37%, respectivamente [$p < 0,001$]). A taxa de sobrevida global em 3 anos diferiu significativamente entre os dois esquemas: 96% no grupo eATG em comparação com 76% no grupo rATG ($p=0,04$), quando os dados foram suprimidos no momento do transplante de células-tronco, e 94% em comparação com 70% ($p=0,008$) nos respectivos grupos quando os eventos de transplante de células-tronco não foram suprimidos.

(Scheinberg 2009)

Um total de 77 pacientes com anemia aplástica severa, de 4 a 78 anos de idade, participou de um estudo prospectivo e randomizado comparando eATG/ciclosporina (CsA)/sirolimo com terapia imunossupressora padrão eATG/CsA. Trinta e cinco pacientes receberam eATG/CsA/sirolimo e 42 pacientes receberam eATG/CsA padrão. O eATG intravenoso foi administrado a uma dose de 40 mg/kg por dia durante 4 dias e a CsA foi administrada a 10 mg/kg/dia (15 mg/kg/dia para crianças com menos de 12 anos) por 6 meses. Com base na randomização, o sirolimo oral foi administrado a 2 mg/dia em adultos ou 1 mg/m²/dia em crianças com menos de 40 kg por 6 meses. O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta hematológica em 3 meses, definida como não cumprir mais os critérios para anemia aplástica severa.

Após uma análise interina planejada de 30 pacientes avaliáveis em cada braço, o acúmulo no braço de eATG/CsA/sirolimo foi fechado, pois a potência condicional para rejeitar a hipótese nula foi inferior a 1%. A taxa de resposta global em 3 meses foi de 37% para eATG/CsA/sirolimo e de 57% para eATG/CsA; em 6 meses, foi de 51% para eATG/CsA/sirolimo e de 62% para eATG/CsA. A sobrevida global em 3 anos para pacientes no braço de eATG/CsA/sirolimo foi de 97%, e de 90% no braço eATG/CsA. Consulte a Tabela 1 para mais detalhes.

Tabela 1. Principais estudos clínicos com Atgam® para o tratamento da anemia aplástica*

Estudo	eATG + comparador ou outra terapia	Nº de participantes analisados	Taxa de resposta (desfecho) ^a	Valor <i>p</i>	Taxa de sobrevida (períodos de avaliação)	Valor <i>p</i>
160 mg/kg (dose total) administrada por 8 dias ou 10 dias						
Estudo 3-197 (20 mg/kg por 8 dias)	eATG	21	47% ^b /52% ^c (3 meses)	< 0,01 ^b / < 0,01 ^c	62% ^d (12 meses)	NA
	Apenas cuidados de suporte	20	6% ^b /0% ^c (3 meses)			
Estudo 3-198 (16 mg/kg por 10 dias)	eATG + OXI + infusão de medula óssea	23	43% ^b /39% ^c (3 meses)	Não informado	83% (12 meses)	= 0,14
	eATG + OXI	18	44% ^b /39% ^c (3 meses)		59% (12 meses)	
Estudo 5000 (20 mg/kg por 8 dias)	eATG + androgênio	26	42% (6 meses)	> 0,9	55% ^e (24 meses)	= 0,65
	eATG + placebo	27	44% (6 meses)		50% ^e (24 meses)	
160 mg/kg (dose total) administrada ao longo de 4 dias						
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68% (6 meses)	< 0,001	96% ^g /94% ^h (36 meses)	= 0,04 ^g / = 0,008 ^h
	rATG ^f + CsA	60	37% (6 meses)		76% ^g /70% ^h (36 meses)	
Scheinberg 2009	eATG + CsA + sirolimo	35	51% (6 meses)	Não informado	97% (36 meses)	= 0,30 (log-rank)
	eATG + CsA	42	62% (6 meses)		90% (36 meses)	

Abreviação: OXI: oximetolona.

* Esses estudos clínicos foram conduzidos de 1979 a 2010.

^a A resposta hematológica foi definida de modo diferente em diferentes estudos, com intervalos de confiança adicionados quando disponíveis.

^b Avaliação da resposta do patrocinador.

^c Avaliação da resposta do investigador.

^d Essa estimativa de sobrevida inclui os 21 participantes randomizados para receber o eATG, além de outros 11 participantes que receberam o eATG após a transferência do grupo controle.

^e Apenas pacientes com anemia aplástica severa.

^f A CsA foi descontinuada em 6 meses no grupo de rATG.

^g Participantes que realizaram transplante de células-tronco foram avaliados.

^h Participantes que realizaram transplante de células-tronco não foram avaliados.

Imunogenicidade

A incidência de formação de anticorpos anti-equino em pacientes com anemia aplástica é desconhecida.

Referências

1. Doney K, et al. Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: The effect of HLA-Haploidentical marrow infusion. Blood 1984; 63(2):342-348.
2. Doney K, et al. A randomized trial of antihuman thymocyte globulin versus murine monoclonal anti-human t-cell antibodies as immunosuppressive therapy for aplastic anemia. Exp Hematol 1985; 13:520-524.



3. Doney K, et al. Treatment of aplastic anemia with anti-thymocyte globulin, high dose corticosteroids and androgens. *Exp Hematol* 1987; 15:239-242.
4. Doney K, et al. Treatment of gold-induced aplastic anemia with immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1988; 68:469-72.
5. Doney K, et al. Immunosuppressive therapy of aplastic anemia: Results of a prospective, randomized trial of antithymocyte globulin (ATG), methylprednisolone, and oxymetholone to ATG, very high-dose methylprednisolone, and oxymetholone. *Blood* 1992; 79(10):2566-71.
6. Frickhofen N, et al. Treatment of aplastic anemia with cyclosporine A, methylprednisolone, and antithymocyte globulin. *Klin Wochenschr* 1986; 64:1165-1170.
7. Young N, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988; 72(6):1861-1869.
8. Kaltwasser JP, et al. Effect of androgens on the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anaemia. *Eur J Haematol* 1988; 40:111-118.
9. McCann SR, et al. Treatment of severe aplastic anemia with anti-thymocyte globulin. *Acta Haematol* 1985; 74:144-7.
10. Hinterberger-Fischer M, et al. Treatment of severe aplastic anemia with combined immunosuppression (antithymocyte globulin and high dose methylprednisolone). *Acta Haematol* 1986; 76:196-201.
11. Merion RM, Howell T, Bromberg JS. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation*. 1998;65(11):1481-9.
12. Champlin RE, How WG, Feig SA. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? *The Blood Journal*. 1985; 66(1): 184-188.
13. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Scheinberg P, Boss C, Sloand E, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*; 2009; 94(3): 348-354.
14. Lomen PL, et al. A controlled randomized trial of Upjohn antithymocyte globulin (ATGAM[®]) versus control in patients with aplastic anemia (Protocol 3-197). Upjohn Technical Report #7244/82/7244/056, December 15, 1982.
15. Wunderley JE, Finch WR. A controlled randomized trial of anti-thymocyte globulin (ATGAM[®]) with or without androgens in patients with aplastic anemia (Investigator: Richard Champlin, M.D., U.C.L.A.). Upjohn Technical Report #9154/86/004, April 16, 1986.
16. Lomen PL, et al. Treatment of aplastic anemia in patients without an HLA-matched donor. Use of antithymocyte globulin (ATGAM), mismatched marrow, and androgens (Protocol 3-198). Technical Report 7244/82/7244/060.
17. Lomen PL, et al. Treatment of aplastic anemia with ATGAM (antithymocyte globulin). Pooled data from protocols 3-197 and 3-198. Comparison with published data from nontransplant patients in national aplastic anemia cooperative study (B. Camitta and colleagues, 1979). Technical Report 7244/82/7244/061.
18. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):430-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Atgam[®] é composto por anticorpos que ligam uma ampla variedade de proteínas na superfície de linfócitos. Além disso, Atgam[®] se liga a granulócitos, plaquetas e células da medula óssea. O mecanismo de imunossupressão induzido pelo Atgam[®] não foi determinado. Dados publicados indicam que o mecanismo primário é a depleção de linfócitos circulantes, com maior efeito sobre os linfócitos T. A depleção de linfócitos pode ser causada por lise dependente de complemento e/ou apoptose induzida por ativação. Além disso, a imunossupressão pode ser mediada pela ligação de anticorpos aos linfócitos, o que resulta em ativação parcial e indução de anergia dos linfócitos T.

O mecanismo da terapia com Atgam[®] para anemia aplástica é atribuído a suas ações imunossupressoras. Além disso, Atgam[®] estimula diretamente o crescimento de HSCs e a liberação de fatores de crescimento hematopoiéticos, como o fator de estimulação de colônias de granulócitos/macrófagos e interleucina-3.

Propriedades farmacocinéticas

Metabolismo e eliminação: A faixa de variação para a meia-vida foi de 1,5 a 13 dias.

Farmacocinética em grupos especiais de participantes ou pacientes



Etnia: Um estudo clínico examinou a farmacocinética de Atgam® em 6 pacientes japoneses adultos com anemia aplástica moderada ou severa. Quando administrada via infusão intravenosa a uma dose de 10 mg/kg/dia (N = 3) ou 20 mg/kg/dia (N = 3) por 8 dias, a concentração média foi de $1.180 \pm 240 \mu\text{g/mL}$ e $2.060 \pm 340 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, 1 hora após a conclusão da infusão no dia 8. A meia-vida de eliminação aparente após a última dose variou de 1,3 a 6 dias nesses pacientes.

Dados de segurança pré-clínicos: Dados não clínicos não revelaram nenhum risco especial identificado para humanos, com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Não foram conduzidos estudos de desenvolvimento de carcinogenicidade e pré/pós-natal com Atgam®.

Fertilidade: A administração de Atgam® a macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) em doses comparáveis às usadas em estudos clínicos não foi associada ao comprometimento da fertilidade masculina ou feminina.

Gestação: Atgam® não foi embriotóxico, fetotóxico ou teratogênico em ratos após doses semelhantes às usadas em humanos. Um aumento na vértebra cervical hipoplástica foi observada em fetos de ratos em doses de 100 mg/kg/dia que receberam Atgam® durante a organogênese.

Em estudos de reprodução em macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*), Atgam® foi embriotóxico e fetotóxico. Foi observada toxicidade materna com doses de Atgam® de 20 mg/kg/dia após 14 dias de dosagem, com mortes maternas ocorrendo a doses de 40 mg/kg/dia. Os óbitos fetais ocorreram em mães tratadas com 20 mg/kg/dia durante a primeira parte da organogênese, mas não em mães tratadas durante a última parte da organogênese. Os óbitos maternos e fetais foram atribuídos à anemia materna devido a um antígeno de hemácias que os humanos não compartilham. Portanto, essa toxicidade não é considerada relevante para o desenvolvimento fetal humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não administre Atgam® a um paciente que tenha tido uma reação sistêmica grave (por exemplo, reação anafilática) durante a administração prévia de Atgam® ou qualquer outra preparação de gamaglobulina equina.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade: Para melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

Somente médicos experientes em terapia imunossupressora devem usar Atgam®. Devem ser usadas instalações que tenham equipamentos, recursos médicos e laboratoriais adequados. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e após a terapia com Atgam® quanto a eventos adversos. O tratamento dos eventos adversos deve ser instituído de acordo com as diretrizes locais.

Reações imunomediadas: Em casos raros, reações imunomediadas graves foram relatadas com o uso de Atgam®. Foram relatados sinais clínicos associados à anafilaxia, outras reações associadas à infusão e doença do soro e sintomas associados, como erupção cutânea, artralgia, pirexia, calafrios e dor (vide item 9. Reações Adversas).

Com base no mecanismo de ação de Atgam®, existe um risco potencial de síndrome de liberação de citocinas, que pode ser fatal.

Reações sistêmicas, como erupção cutânea generalizada, taquicardia, dispneia, hipotensão ou anafilaxia, impossibilitam qualquer administração adicional de Atgam®.



Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Anafilaxia/teste cutâneo: Interrompa o uso de Atgam[®] se ocorrer anafilaxia. Para identificar aqueles com maior risco de anafilaxia sistêmica, recomenda-se enfaticamente testar os possíveis receptores dos testes cutâneos antes de iniciar o tratamento. Uma abordagem conservadora e convencional empregaria primeiro testes epicutâneos (puntura) com Atgam[®] não diluído. Se o paciente não apresentar uma pápula dez minutos após a puntura, prossiga para o teste intradérmico com 0,02 mL de uma diluição de soro fisiológico de 1:1.000 V/V (volume/volume) de Atgam[®] com uma injeção de controle de soro fisiológico separada de volume semelhante. Leia o resultado em 10 minutos. Uma pápula no local de Atgam[®] com 3 mm ou mais de diâmetro acima daquela no local de controle com soro fisiológico (ou um teste de puntura positivo) sugere sensibilidade clínica e uma maior possibilidade de reação alérgica sistêmica caso o medicamento seja administrado por via intravenosa.

O valor preditivo desse teste não tem comprovação clínica. Reações alérgicas, como anafilaxia, ocorreram em pacientes com teste cutâneo negativo. Além disso, os testes cutâneos realizados conforme descrito acima não preveem o desenvolvimento posterior da doença do soro. Na presença de um teste cutâneo localmente positivo para Atgam[®], deve-se considerar seriamente formas alternativas de terapia. A relação risco/benefício deve ser cuidadosamente ponderada. Se a terapia com Atgam[®] for considerada apropriada após um teste cutâneo localmente positivo, o tratamento deverá ser administrado em um ambiente em que haja instalações de suporte intensivo à vida imediatamente disponíveis e que conte com a presença de um médico familiarizado com o tratamento de reações alérgicas potencialmente fatais.

Infecção: Devido à natureza da doença e aos efeitos imunossupressores de Atgam[®], infecções oportunistas (bacterianas e fúngicas) são muito comuns. Sepses também foi relatada. Existe um risco aumentado de reativação viral (por exemplo, citomegalovírus [CMV], vírus Epstein-Barr [EBV], vírus do herpes simples [HSV]). Monitore os pacientes atentamente quanto a infecção concomitante. Alguns médicos observaram que pode ser possível reduzir esse risco diminuindo a dosagem de outros agentes imunossupressores que podem ser administrados de modo concomitante com Atgam[®].

Em comum com produtos derivados ou purificados com componentes do sangue humano, é preciso considerar a possibilidade de transmissão de algumas doenças infecciosas.

Trombocitopenia e neutropenia: O tratamento com Atgam[®] pode exacerbar trombocitopenia e neutropenia. Considere descontinuar a terapia se ocorrer trombocitopenia ou leucopenia graves e persistente.

Testes de função renal e hepática: Em pacientes com anemia aplástica e outras anormalidades hematológicas que receberam Atgam[®], foram observadas alterações nos resultados dos testes da função hepática e da função renal.

Este medicamento pode causar alterações em exames laboratoriais relacionados à função hepática. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática.

Uso concomitante de vacinas: A segurança e a efetividade da imunização com vacinas e tratamento com Atgam[®] não foram estudadas. A vacinação não é recomendada em conjunto com a terapia com Atgam[®], pois a efetividade das vacinas pode ser reduzida. As informações para prescrição de vacinas devem ser consultadas para determinar o intervalo adequado para vacinação em relação à terapia imunossupressora.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

População idosa: A experiência clínica em um número limitado de pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) não identificou diferenças nas respostas entre idosos e pacientes mais jovens.



Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres em idade fértil/Contracepção em homens e mulheres: As mulheres com potencial de engravidar devem usar contracepção eficaz durante e até 10 semanas após o término da terapia.

Gravidez: Atgam[®] não foi teratogênico em ratas nem em macacas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Esses efeitos não são considerados relevantes para humanos.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de Atgam[®] em mulheres grávidas. Não é possível determinar o desfecho das gestações. Atgam[®] deve ser usado durante a gestação somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Atgam[®] é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: Em estudos com animais, Atgam[®] não foi detectado no limite de quantificação no leite de macacas cinomolgos lactantes (*Macaca fascicularis*). Não se sabe se Atgam[®] é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno humano e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes neonatos e bebês devido ao tratamento com Atgam[®], deve ser tomada uma decisão quanto a interromper a amamentação ou o medicamento levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Fertilidade: A administração de Atgam[®] a macacas cinomolgos (*Macaca fascicularis*) em doses comparáveis às usadas em estudos clínicos não foi associada ao comprometimento da fertilidade masculina ou feminina (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas: Não foram realizados estudos do efeito sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas. Dadas as possíveis reações adversas que podem ocorrer (por exemplo, tontura, convulsão, estado confusional, síncope), é preciso tomar cuidado ao dirigir ou manusear máquinas durante o uso desse medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando a dose de corticosteroides e outros imunossupressores está sendo reduzida, algumas reações previamente mascaradas ao Atgam[®] podem aparecer. Nessas circunstâncias, monitore ainda mais de perto os pacientes durante e após a terapia com Atgam[®].

Atgam[®] não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto pelos mencionados no item 8. Posologia – Preparação da solução para infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Atgam[®] deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Mantenha as ampolas na embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade de Atgam[®] é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Solução diluída

A solução diluída deve ser mantida à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C). A solução deve ser usada dentro de 24 horas (incluindo o tempo de infusão).

Uma vez diluído, Atgam[®] se mostrou física e quimicamente estável por até 24 horas a 25 °C na concentração de até 4 mg/mL com os seguintes diluentes: Injeção de cloreto de sódio a 0,9%, injeção de dextrose a 5% e cloreto de sódio a 0,225% e injeção de dextrose a 5% e cloreto de sódio a 0,45%.



Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/diluição elimine o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usada imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em uso da solução são responsabilidades do usuário.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Solução aquosa estéril transparente a levemente opalescente, incolor a rosa claro ou marrom claro, que pode desenvolver um leve depósito granular ou flóculo. Para diluição antes da administração.

O pH da solução concentrada está na faixa de 6,4 - 7,2 e a osmolalidade é de ≥ 240 mOsm/kg.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Tratamento de anemia aplástica em crianças com 2 anos de idade ou mais e pacientes adultos

As recomendações de dosagem são baseadas no peso corporal.

A dose total recomendada de Atgam[®] é de 160 mg/kg de peso corporal, administrada como parte da terapia imunossupressora padrão, da seguinte forma:

16 mg/kg de peso corporal/dia por 10 dias ou

20 mg/kg de peso corporal/dia por 8 dias ou

40 mg/kg de peso corporal/dia por 4 dias

A duração recomendada da infusão para o esquema de dose de 40 mg/kg é de 12 a 18 horas. Não infundir uma dose de Atgam[®] em menos de 4 horas.

Populações especiais

Insuficiência renal e hepática: Estudos clínicos específicos não foram realizados para avaliar o efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de Atgam[®].

População pediátrica: Os dados disponíveis atualmente em crianças com menos de 18 anos de idade estão descritos no item 2. Resultados de Eficácia.

População idosa (≥ 65 anos de idade): Experiências clínicas em pacientes idosos não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens. Portanto, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos.

Método de administração

Após a diluição, Atgam[®] é destinado ao uso intravenoso, sendo mais adequado a administração por meio de uma veia central de alto fluxo.

Monitore o paciente continuamente durante toda a infusão quanto a possíveis reações alérgicas (vide item 5. Advertências e Precauções e o item 9. Reações Adversas). Mantenha sempre o equipamento de reanimação adequado no leito do paciente enquanto Atgam[®] estiver sendo administrado.

A solução de Atgam[®] diluída deve estar à temperatura ambiente antes da infusão (vide item 8. Posologia – Precauções especiais para descarte e manuseio). Atgam[®] é adequadamente administrado em um acesso vascular, fistula venosa arterial ou veia central de alto fluxo, usando um filtro em linha (não fornecido) com tamanho de poro de 0,2 a 1,0 micron. O filtro em linha deve ser usado com todas as infusões de Atgam[®] para evitar a administração de material insolúvel que possa ter se desenvolvido no concentrado. O uso de veias de alto fluxo minimizará a ocorrência de flebite e trombose.

Podem ser usados volumes de infusão de 250 mL a 500 mL. O volume de infusão da solução diluída deve considerar fatores como o estado hemodinâmico, a idade e o peso do paciente. Após a administração, recomenda-se lavar o acesso intravenoso.



Tratamento de anemia aplástica: terapia imunossupressora concomitante e pré-medicação

Atgam[®] é mais comumente administrado com ciclosporina.

Recomenda-se administrar pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos antes da infusão de Atgam[®] conforme as diretrizes de tratamento locais. Os antipiréticos também podem aumentar a tolerabilidade da infusão de Atgam[®] (vide item 5. Advertências e Precauções).

Precauções especiais para descarte e manuseio

Qualquer produto não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Preparação da solução para infusão

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detectar matéria particulada e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Porém, como Atgam[®] é um produto de gamaglobulina, o concentrado e a solução diluída de Atgam[®] são soluções aquosas estéreis, transparentes a levemente opalescentes, incolores a rosa claro ou marrom claro, que podem desenvolver um leve depósito granular ou flocular.

Atgam[®] (diluído ou não diluído) não deve ser agitado porque pode ocorrer formação excessiva de espuma e/ou desnaturação da proteína.

O concentrado de Atgam[®] deve ser diluído para infusão intravenosa em um frasco invertido ou bolsa de infusão estéril de modo que Atgam[®] não diluído não entre em contato com o ar interno.

Adicione a dose diária total de Atgam[®] a uma bolsa ou frasco invertido de um dos seguintes veículos estéreis abaixo:

- Solução de cloreto de sódio a 0,9%,
- Solução de glicose/solução de cloreto de sódio:
 - 50 mg/mL (5%) de glicose em solução de cloreto de sódio a 0,45% (4,5 mg/mL)
 - 50 mg/mL (5%) de glicose em solução de cloreto de sódio a 0,225% (2,25 mg/mL)

Devido à possível precipitação de Atgam[®], não é recomendado diluir com solução de glicose isoladamente (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Incompatibilidades).

A concentração recomendada de Atgam[®] diluído é de 1 mg/mL no veículo estéril. A concentração não deve exceder 4 mg/mL de Atgam[®].

A solução diluída deve ser levemente homogeneizada (não agitar) para obter uma mistura completa.

Incompatibilidades

Atgam[®] não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados no item 8. Posologia e Modo de Usar – Preparação da solução para infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento mais comumente relatadas (ocorrendo em mais de 10% dos pacientes) são trombocitopenia, leucopenia, erupção cutânea, artralgia, pirexia e calafrios.

As reações adversas ao medicamento (RAM) relatadas com Atgam[®] durante os estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização são apresentadas abaixo. As reações adversas ao medicamento são listadas por classe sistema de órgãos de acordo com o MedDRA e termo preferencial. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Reações adversas ao medicamento e frequências numéricas e categorias de frequência listadas em ordem decrescente dentro de cada classe de sistema de órgãos em todos os pacientes^a:

Classe de sistema de órgãos: Categoria^b: Termo da RAM (Frequência (%))



Infecções e infestações: Muito comum: Infecção localizada (51,8%), Infecção (20,4%); **Comum:** Herpes simples (2,2%); **Incomum:** Sepses (0,8%), Encefalite (0,2%); **Desconhecido:** Hepatite viral*, Infecção sistêmica*, Infecção pelo vírus Epstein-Barr*, Infecção por Citomegalovírus*.

Transtornos do sistema circulatório e linfático: Muito comum: Neutropenia (21,9%), Trombocitopenia (21,6%), Leucopenia (17,9%); **Comum:** Hemólise (2,2%), Linfadenopatia (1,3%); **Desconhecido:** Anemia*, Granulocitopenia*, Anemia hemolítica*, Pancitopenia*, Eosinofilia*.

Distúrbios do sistema imunitário: Muito comum: Doença do soro (16,8%); **Incomum:** Reação anafilática (0,2%).

Transtornos metabólicos e nutricionais: Comum: Hiperglicemia (2,2%).

Transtornos psiquiátricos: Incomum: Agitação (0,7%); **Desconhecido:** Estado confusional*, Desorientação*.

Transtornos do sistema nervoso: Comum: Cefaleia (9,5%), Parestesia (2,2%), Síncope (1,5%), Tontura (1,1%); **Incomum:** Convulsão (0,8%); **Desconhecido:** Tremor*, Discinesia*.

Transtornos oculares: Incomum: Edema periorbital (0,2%).

Transtornos cardíacos: Comum: Taquicardia (2,9%), Bradicardia (1,5%); **Desconhecido:** Insuficiência cardíaca congestiva*.

Distúrbios vasculares: Muito comum: Hipertensão (12,4%); **Comum:** Tromboflebite (3,2%), Hipotensão (2,9%); **Incomum:** Oclusão da artéria ilíaca (0,2%); **Desconhecido:** Trombose venosa profunda*, Vasculite*.

Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais: Comum: Dispneia (4,4%), Tosse (4,4%), Epistaxe (2,9%); **Incomum:** Derrame pleural (0,8%), Laringoespasma (0,2%), Edema pulmonar (0,2%); **Desconhecido:** Soluços*, Apneia*, Dor orofaríngea*.

Transtornos gastrointestinais: Muito comum: Diarreia (13,1%); **Comum:** Dor abdominal (6,6%), Náusea (5,8%), Vômitos (5,1%), Dor abdominal superior (2,7%), Estomatite (2,9%), Hemorragia gastrointestinal (1,5%); **Desconhecido:** Perfuração gastrointestinal*, Dor oral*.

Transtornos da pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: Erupção cutânea (25,6%); **Comum:** Urticária (9,2%), Prurido (4,6%); **Incomum:** Suores noturnos (0,8%), Dermatite alérgica (0,2%), Necrólise epidérmica tóxica (0,2%); **Desconhecido:** Hiperidrose*.

Transtornos musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: Muito comum: Artralgia (17,2%); Dorsalgia (2,2%), Mialgia (2,2%); **Desconhecido:** Dor no flanco*, Rigidez muscular*, Dor na extremidade*.

Transtornos renais e urinários: Incomum: Proteinúria (0,4%), Trombose da artéria renal (0,2%); **Desconhecido:** Aumento dos rins*, Lesão renal aguda*.

Transtornos congênitos, familiares e genéticos: Desconhecido: Aplasia*.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: Pirexia (39,5%), Dor (27,0%), Calafrios (26,5%), Edema (13,9%); **Comum:** Dor torácica (3,6%), Indisposição (2,2%), Dor no local da infusão (2,1%); **Incomum:** Eritema no local da infusão (0,7%), Astenia (0,4%); **Desconhecido:** Inchaço no local da infusão*.

Investigações: Muito comum: Teste de função hepática anormal (19,7%); **Incomum:** Teste de função renal anormal (0,6%).

Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos: Comum: Trombose da fistula arteriovenosa (1,3%); **Incomum:** Deiscência da ferida (0,4%); **Desconhecido:** Ruptura do rim*.

^a. A frequência calculada foi baseada no número de participantes entre o total de 476 participantes nos 6 CTs internos e também entre 137 participantes em 2 estudos NIH e a frequência maior dos 2 conjuntos de dados foi selecionada para a atribuição da categoria de frequência.

^b. Categorias CIOMS III: Muito comum $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), Muito raro $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

* Desconhecida = frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Reações adversas ao medicamento e frequências numéricas e categorias de frequência listadas em ordem decrescente dentro de cada classe de sistema de órgãos relatadas em pacientes com anemia aplástica^a:

Classe de sistema de órgãos: Categoria^b: Termo da RAM (Frequência (%))

Infecções e infestações: Muito comum: Infecção localizada (51,8%), Infecção (20,4%); **Comum:** Herpes simples (2,2%), Sepses (0,7%); **Desconhecido:** Encefalite*, Infecção sistêmica*, Hepatite viral*, Infecção pelo vírus Epstein-Barr*, Infecção por citomegalovírus*.

Transtornos do sistema circulatório e linfático: Muito comum: Neutropenia (21,9%); **Comum:** Linfadenopatia (4,6%), Hemólise (2,2%), Leucopenia (1,5%); **Incomum:** Trombocitopenia (0,9%); **Desconhecido:** Anemia*, Eosinofilia*, Granulocitopenia*, Anemia hemolítica*, Pancitopenia*.



Distúrbios do sistema imunitário: Muito comum: Doença do soro (16,8%); **Incomum:** Reação anafilática (0,9%).

Transtornos metabólicos e nutricionais: Comum: Hiperglicemia (2,2%).

Transtornos psiquiátricos: Incomum: Agitação (0,9%); **Desconhecido:** Estado confusional*, Desorientação*.

Transtornos do sistema nervoso: Muito comum: Cefaleia (17,4%), **Comum:** Tontura (2,8%), Parestesia (2,2%), Convulsão (1,8%), Síncope (1,5%); **Desconhecido:** Discinesia*, Tremor*.

Transtornos oculares: Incomum: Edema periorbital (0,9%).

Transtornos cardíacos: Comum: Bradicardia (5,5%), Taquicardia (2,9%); **Desconhecido:** Insuficiência cardíaca congestiva*.

Distúrbios vasculares: Muito comum: Hipertensão (12,4%); **Comum:** Hipotensão (9,2%), Tromboflebite (4,6%); **Desconhecido:** Trombose venosa profunda*, Oclusão da artéria ilíaca*, Vasculite*.

Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais: Comum: Tosse (4,4%), Dispneia (4,4%), Derrame pleural (3,7%), Epistaxe (2,9%); **Desconhecido:** Apneia*, Soluços*, Laringoespasmo*, Dor orofaríngea*, Edema pulmonar*.

Transtornos gastrointestinais: Muito comum: Diarreia (13,1%), Dor abdominal superior (11,0%), Náusea (11,0%); **Comum:** Vômitos (7,3%), Dor abdominal (6,6%), Estomatite (2,9%), Hemorragia gastrointestinal (1,5%); **Desconhecido:** Perfuração gastrointestinal*, Dor oral*.

Transtornos da pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: Erupção cutânea (97,2%), Urticária (13,8%); **Comum:** Prurido (5,5%); **Incomum:** Dermatite alérgica (0,9%); **Desconhecido:** Necrólise epidérmica tóxica*, Hiperidrose*, Suores noturnos*.

Transtornos musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: Muito comum: Artralgia (64,2%); **Comum:** Dorsalgia (2,2%), Mialgia (2,2%); **Desconhecido:** Dor no flanco*, Rigidez muscular*, Dor na extremidade*.

Transtornos renais e urinários: Comum: Proteinúria (1,8%); **Desconhecido:** Aumento dos rins*, Lesão renal aguda*, Trombose da artéria renal*.

Transtornos congênitos, familiares e genéticos: Desconhecido: Aplasia*.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: Calafrios (64,2%), Pirexia (51,4%), Dor (27,0%), Edema (13,9%); **Comum:** Dor torácica (4,6%), Indisposição (2,2%); **Incomum:** Eritema no local da infusão (0,7%); **Desconhecido:** Astenia*, Dor no local da infusão*, Inchaço no local da infusão*.

Investigações: Muito comum: Teste de função hepática anormal (19,7%); **Comum:** Teste de função renal anormal (6,6%).

Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos: Desconhecido: Trombose da fistula arteriovenosa*, Ruptura do rim*, Deiscência da ferida*.

^a. A maior frequência foi relatada de estudos de anemia aplástica da década de 1970 (Estudos de 3-197, 3-198, 5000, 10-20 mg/kg/dia, N = 109), e estudos centrais da literatura (Scheinberg 2009 e 2011). 40 mg/kg/dia, N = 137.

^b. Categorias CIOMS III: Muito comum $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), Muito raro $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

* Desconhecida = frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

É esperado que a dose máxima tolerada de Atgam[®] varie de paciente para paciente devido à natureza biológica do produto.

Não foi estabelecida uma dose terapêutica máxima, portanto, a superdosagem para Atgam[®] não foi claramente definida na anemia aplástica. Porém, é recomendado monitoramento rigoroso do paciente.

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



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0500

Produzido por:
Pharmacia & Upjohn Company LLC
Kalamazoo – EUA

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

ATGSOI_03

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/11/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML
16/10/2025	1386578258	10463 PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	27/08/2024	1174389/24-1	1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO	26/09/2025	<ul style="list-style-type: none">VERSÃO INICIAL	VP/VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML