

Timoglobulina® 5mg/ml

Polvo para concentrado para solución para infusión

DESCRIPCIÓN

INGREDIENTES ACTIVOS

Inmunoglobulina de conejo antitímocítica humana

CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Código ATC: L04AA04

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para infusión.

COMPOSICIÓN

Ingrediente activo: Inmunoglobulina de conejo antitímocítica humana

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

25 mg de polvo liofilizado en vial de vidrio de tipo I provisto de tapón de clorobutilo en una caja.

INDICACIONES

- Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.
- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: tratamiento de la aplasia medular (anemia aplásica)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

- Inmunosupresión en trasplante:

• Prevención del rechazo agudo de injertos:

1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días luego del trasplante renal, pancreático o hepático y durante 2 a 5 días luego del trasplante de corazón, correspondiente a una dosis acumulativa de 2 a 7,5 mg/kg en caso de trasplante cardíaco y de 2 a 13,5 mg/kg para otros órganos.

• Tratamiento del rechazo agudo de injertos:

1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, correspondiente a una dosis acumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.

- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica:

En caso de trasplante de injertos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) procedentes de donantes relacionados no HLA idénticos o de donantes no relacionados HLA idénticos, se recomienda en pacientes adultos administrar Timoglobulina como tratamiento preliminar a razón de 2,5 mg/kg/día desde el día -4 hasta el día -2 o -1, correspondiente a una dosis acumulativa de 7,5 a 10 mg/kg.

- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente:

La posología debe definirse en función de cada caso. Normalmente está comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día durante 5 días.

- Tratamiento de aplasia medular:

2,5 a 3,5 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, correspondiente a una dosis acumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg.

La indicación de este medicamento en la aplasia medular no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

Ajustes de la dosis

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (particularmente linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no estén asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia



695197

severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

ADMINISTRACIÓN

La Inmunoglobulina de conejo antitímocítica humana se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de Inmunoglobulina de conejo antitímocítica humana

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente.

Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

CONTRAINDICACIONES

La timoglobulina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes del producto
- Infecciones agudas activas o crónicas, que contraindicarían una inmunosupresión adicional

ADVERTENCIAS

Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS)

Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal (Sección **Reacciones Adversas**). Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados². En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte. (Ver **Precauciones y Reacciones Adversas**).

Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV]), y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

PRECAUCIONES

Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitímocíticas (ATG), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones³. **Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.**

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI^{4,5}. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis^{3,6}. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm³) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm³).

Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infectiva del paciente.

Malignidad

El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal. (Ver Sección **Reacciones Adversas**).

Consideraciones Especiales de la Infusión con Timoglobulina

Como con cualquier infusión, las reacciones en el sitio de la infusión pueden ocurrir y podrán incluir dolor, inflamación y eritema.

La vía de administración recomendada de Timoglobulina es la infusión intravenosa utilizando una vena de flujo alto, pero puede administrarse a través de una vena periférica. Cuando se administra Timoglobulina a través de una vena periférica, el uso concomitante de heparina e hidrocortisona en una solución de infusión de cloruro de sodio al 0.9% podrá minimizar el potencial de tromboflebitis superficial y trombosis de vena profunda^{9†}. La combinación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una infusión de solución de dextrosa se ha observado que se precipita y no se recomienda¹⁰. (Ver **INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES**).

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas luego de terapia con Timoglobulina no se ha estudiado, por tanto, la inmunización con vacunas vivas atenuadas no se recomienda en pacientes que han recibido recientemente Timoglobulina.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa

EMBARAZO

No se han realizado estudios de reproducción en animales, con Timoglobulina. No se sabe si la Timoglobulina pueda causar efectos nocivos en el feto o afectar la capacidad de reproducción. La Timoglobulina debe administrarse a una mujer sólo si se requiere claramente.

LACTANCIA

La Timoglobulina no se ha estudiado en mujeres lactantes. No se sabe si este fármaco es excretado en la leche materna. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche humana¹², la lactancia se debe suspender durante la terapia con Timoglobulina.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

Dados los posibles eventos adversos que pueden ocurrir durante la infusión de Timoglobulina, en particular SLCS, se recomienda que los pacientes no conduzcan ni operen maquinaria, durante el curso de la terapia con Timoglobulina.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente clasificación de frecuencia se utiliza cuando es pertinente:

Muy comunes $\geq 10\%$, Comunes ≥ 1 y $<10\%$, No comunes ≥ 0.1 y $<1\%$

Raras ≥ 0.01 y $<0.1\%$; muy raras $<0.01\%$. No conocidas (no se pueden estimar de los datos existentes)¹⁴

Infecciones e infestaciones

- **Infección** (incluyendo la reactivación de la infección)
- **Septicemia** (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES – Reacciones mediadas inmunes)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

- **Trastorno linfoproliferativo**
- **Linfomas** (Los cuales pueden estar mediados)

viralmente)

- **Neoplasias malignas** (Tumores sólidos) (Ver PRECAUCIONES – Malignidad)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- **Neutropenia febril**
- **Coagulopatía intravascular diseminada**¹⁵
- **Coagulopatía**¹⁶

Trastornos del sistema inmune

- **Síndrome de liberación de citocinas (SLCS)**

Los informes posteriores a la comercialización de SLCS severos que se han asociado con la disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [ARDS], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte). (Ver ADVERTENCIAS)

- Reacción anafiláctica (Ver ADVERTENCIAS)
- **Enfermedad del suero** (incluyendo reacciones como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia). La enfermedad del suero tiende a ocurrir de 5 a 15 días después del inicio de la terapia con Timoglobulina. Los síntomas suelen ser auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

Trastornos hepatobiliares

- **Transaminasas elevadas**
Durante la administración de Timoglobulina también se reportaron elevaciones reversibles transitorias en las transaminasas sin signos o síntomas clínicos.
- **Lesión hepatocelular**¹⁷
- **Hepatotoxicidad**¹⁸
- **Insuficiencia hepática** (Se han reportado casos secundarios a la hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplantes de células madre como factores de desviación).¹⁹

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- **Reacciones relacionadas con la infusión (Reacciones asociadas con la Infusión [RAI])**
Manifestaciones clínicas de la RAI han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/rigidez, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria, y/o dolor de cabeza. (Ver PRECAUCIONES)

SOBREDOSIS

Una sobredosis inadvertida puede inducir leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) y trombocitopenia. Estos efectos son reversibles después de ajustar la dosis o interrupción del tratamiento (ver Posología y forma de administración). No hay antídotos.

INTERFERENCIAS CON LOS ANÁLISIS DE LABORATORIO Y DE DIAGNÓSTICO

No se ha demostrado que la Timoglobulina interfiera con los análisis de laboratorio clínicos de rutina que utilizan Timoglobulina. Sin embargo, Timoglobulina puede interferir en particular en los inmunoensayos basados en anticuerpos de conejo y con ensayos cruzados o en ensayos de citotoxicidad con anticuerpos reactivos²⁰.

FARMACODINÁMIA

MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS

FARMACODINÁMICAS

La Inmunoglobulina de conejo antitumoral humana es un inmunosupresor selectivo (actúa sobre los linfocitos T). El mecanismo de acción de la Inmunoglobulina de conejo antitumoral humana es el siguiente:

- La depleción linfocitaria constituye probablemente el mecanismo principal de la inmunosupresión inducida por la inmunoglobulina de conejo antitumoral humana. Timoglobulina reconoce la mayoría de las moléculas involucradas en la cascada de activación de los linfocitos T durante el rechazo del injerto, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR y HLA clase I. Los linfocitos T son eliminados de la circulación mediante lisis dependiente del complemento y, además, por un mecanismo de opsonización Fc-dependiente, a través del sistema de células monocitofagocitarias.
- La Inmunoglobulina de conejo antitumoral humana, además de su efecto de depleción de linfocitos T, estimula otras respuestas de la función linfocitaria relacionadas con su actividad inmunosupresora. *In-vitro*, en una concentración aproximada de 0,1 mg/ml, Timoglobulina activa los linfocitos T y estimula su proliferación (por igual en las dos subpoblaciones CD4+ y CD8+) con síntesis de IL-2 y IFN-γ y expresión de CD25. Esta actividad mitogénica incluye principalmente la vía CD2. A concentraciones más altas, la Inmunoglobulina de conejo antitumoral humana inhibe las respuestas proliferativas linfocitarias a otros mitógenos, con bloqueo postranscripcional de la síntesis de IFN-γ y CD25, pero sin reducción de la secreción de IL-2.

- *In-vitro*, Timoglobulina no activa los linfocitos B. El bajo riesgo de desarrollo de linfomas de células B observado en los pacientes tratados con Timoglobulina puede explicarse mediante los siguientes mecanismos:
 - Ausencia de activación de los linfocitos B, por lo cual no se diferencian en plasmocitos.

- Actividad antiproliferativa hacia los linfocitos B y ciertas líneas celulares linfoblastoides.
 - Durante la inmunosupresión en trasplantes, los pacientes tratados con Inmunoglobulina de conejo antitumoral humana presentan una linfopenia profunda (definida como depleción superior al 50% de su valor basal), desde el primer día después del comienzo del tratamiento.

Esta linfopenia persiste a lo largo del tratamiento y aún después del mismo (en promedio, alrededor del 40% de los pacientes recuperan más del 50% del recuento linfocitario inicial al cabo de 3 meses).

- El monitoreo de subpoblaciones linfocitarias (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD25) confirma el amplio espectro de especificidades de Timoglobulina frente a los linfocitos T. Durante las dos primeras semanas de tratamiento, el recuento absoluto de todas las subpoblaciones, con excepción de los linfocitos B y los monocitos, muestra una depleción muy importante (superior al 85% para las CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 y CD57).

Al comenzar el tratamiento, los monocitos sufren una depleción de menor magnitud. Los linfocitos B prácticamente no se ven afectados. La mayoría de la subpoblaciones recuperan más del 50% de su valor inicial antes de finalizar el segundo mes. La depleción de linfocitos CD4 persiste durante mucho tiempo y es posible observarla todavía a los seis meses, lo que invierte la relación CD4/CD8.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de una primera infusión de 1,25 mg/kg de Timoglobulina (en el caso del trasplante renal), los niveles séricos de IgG de conejo varían entre 10 y 40 µg/ml.

Los niveles séricos disminuyen de forma constante hasta la siguiente infusión, con una vida media de eliminación estimada de 2 a 3 días.

Las concentraciones mínimas de IgG de conejo aumentan progresivamente alcanzando de 20 a 170 µg/ml al final del tratamiento de 11 días.

Posteriormente se observa una disminución progresiva al suspender la administración de Inmunoglobulina de conejo antitumoral humana. Sin embargo, la IgG de conejo aún puede ser detectada en el 80% de los pacientes al cabo de 2 meses.

Se ha observado una inmunización significativa contra la IgG de conejo en alrededor del 40% de los pacientes. En la mayoría de los casos, esta inmunización se produce durante los 15 primeros días luego del inicio del tratamiento. Los pacientes que presentan inmunización muestran una disminución más rápida de las concentraciones mínimas de IgG de conejo.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos preclínicos obtenidos en estudios de toxicidad por administraciones única y repetida no han revelado ninguna toxicidad específica de Timoglobulina. No se han realizado estudios de mutagenicidad, reproducción o Genotoxicidad con Timoglobulina.

INCOMPATIBILIDADES / COMPATIBILIDADES

Basados en un único estudio de compatibilidad, la combinación de Timoglobulina, heparina, y la hidrocortisona en una solución de infusión de dextrosa se ha observado que se precipita y no se recomienda. En ausencia de datos adicionales de incompatibilidad farmacéutica, Timoglobulina no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma infusión.

Período de validez

3 años.

Después de la reconstitución y la dilución, y desde el punto de vista microbiológico, se recomienda su uso inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el empleo durante 24 horas a 2-8 °C.

PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

Reconstituir el polvo con 5 ml de agua estéril para inyección para obtener una solución que contenga 5 mg de proteína por ml.

La reconstitución se realizará conforme a las normas de buena práctica clínica, especialmente las relativas a la asepsia.

La solución es transparente o ligeramente opalescente. Debe llevarse a cabo un examen visual del producto reconstituido para asegurarse de que no contenga partículas ni presente un color anómalo. Si se observan partículas, es necesario continuar agitando suavemente el vial hasta que desaparezcan. Si las partículas persisten, debe desecharse el vial. Se recomienda usar inmediatamente el producto reconstituido. Cada vial es exclusivamente para un solo uso. Según la dosis diaria, podrá ser necesaria la reconstitución de varios viales de polvo de Timoglobulina. Es necesario determinar el número de viales que van a ser empleados y redondear al número de viales inmediatamente superior. A fin de evitar la administración inadvertida de partículas procedentes de la reconstitución, se recomienda utilizar un filtro en línea de 0,2 µm al administrar la Timoglobulina. La dosis diaria se diluye en una solución de infusión (cloruro sódico 9 mg/ml [0,9 %] o glucosa al 5 %) para obtener un volumen total de infusión de 50 a 500 ml (normalmente, 50 ml/vial). El producto se administrará el mismo día.

El producto no utilizado o desechado deberá eliminarse conforme a la normativa en vigor.

21 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Para inclusión en las etiquetas locales como se exige por los requisitos del país correspondiente:

Componentes de la sangre humana (Glóbulos rojos tratados con formaldehidos y células del timo) se utilizan en el proceso de elaboración de la Timoglobulina. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos médicos preparados con componentes de la sangre humana incluyen marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos al administrar productos médicos preparados con componentes de la sangre humana. Este riesgo también se aplica a virus y otros patógenos emergentes o desconocidos

Versión CCDS V1+v02 LRC 16-julio-2015 Rev Diciembre

Fabricante del principio activo:

Genzyme Polyclonals S.A.S., Lyon, Francia

Fabricante del producto terminado:

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Titular de la Autorización de Comercialización:

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Los Países Bajos

GMID:	695197
Previous GMID:	N/A
Description:	LEAFLET THYM 25MG CO
Vista Folder #:	3525867
Revision:	4
Market:	Columbia
Language(s):	Spanish
Date:	14 SEPT 2018
Operator:	Ruth Flynn
Min Point Size:	9pt
Printing Cols:	Black,
Non-Printing Cols:	Dieline
Lot/Batch	N/A
Expiry	N/A
ID/DOM	N/A
Serial No. (S/N)	N/A
Product Barcode:	695197
Plant Barcode:	N/A
Spec:	SPEC-015
Template Ref.:	IE03 PK 0009 (REV1)
Dimensions:	261 X 420 mm

IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford, Ireland