

Timoglobulina® 5mg/ml

POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución:

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos

humanos.....5 mg/ml

Equivalente a 25 mg/5 ml de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos por vial.

Excipientes: glicina, cloruro sódico y manitol.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Timoglobulina es un polvo liofilizado de color blanco-cremoso.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: intravenosa.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

- Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del trasplante.
- 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.

Posología y forma de 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 del trasplante:
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 del trasplante:
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 severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Población pediátrica

La información actualmente disponible se describe en las secciones de reacciones adversas y propiedades farmacodinámicas. Sin embargo, no se brinda recomendaciones respecto a la dosis. Los datos disponibles muestran que los pacientes pediátricos no requieren una dosis diferente a la de poblaciones adultas.

Forma de administración

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos 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 antitimocitos humanos. 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.

Para información sobre la reconstitución y dilución, vea las instrucciones de uso y manipulación.

Contraindicaciones

- Infecciones activas agudas o crónicas, para las cuales estaría contraindicada cualquier inmunosupresión adicional.
- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

La timoglobulina siempre debe utilizarse bajo estricta supervisión médica en los hospitales.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante la infusión, durante un período de tiempo después de que la infusión esté completa y hasta que el paciente esté estable.

Advertencias

Enfermedades hepáticas

La timoglobulina debe administrarse con especial precaución en pacientes con enfermedad hepática, ya que los trastornos preexistentes de la coagulación pueden empeorar. Se recomienda un control cuidadoso de las plaquetas y de los parámetros de coagulación.

Reacciones en las que interviene el sistema inmunitario

En raros casos, se han descrito reacciones mediadas por el sistema inmunitario con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxia o un síndrome de liberación de citocinas (SLC) severa. En casos muy raros, se ha notificado anafilaxia mortal. Si se produce una reacción anafiláctica, hay que suspender la infusión de inmediato e iniciar el tratamiento de urgencia que sea adecuado.

Solamente se debe volver a administrar Timoglobulina a un paciente que tenga antecedentes de anafilaxia a Timoglobulina después de considerarlo seriamente.

Las reacciones severas y agudas asociadas a la infusión corresponden al SLC atribuido a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados.

En raras ocasiones, estas reacciones notificadas se asocian a episodios cardiorrespiratorios serios y/o muerte.

Infección

Timoglobulina se usa de forma rutinaria en combinación con otros inmunosupresores. Se han notificado infecciones (bacterianas, micóticas, víricas y protozoicas), reactivación de infecciones (especialmente el citomegalovirus [CMV]) y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En raros casos, estas infecciones han sido mortales.

Precauciones

Generales

La dosificación adecuada de Timoglobulina difiere de la de otros productos con globulinas antitimocíticas (GAT), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían en función de la fuente de GAT que se use. Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado y asegurarse de que la dosis prescrita sea la adecuada para el producto con GAT que se administre.

Se podría disminuir la incidencia e intensidad de las reacciones asociadas a la infusión si se cumple estrictamente con la posología recomendada y el tiempo de infusión. Además, al disminuir la velocidad de infusión se podrían reducir muchas de dichas reacciones. La medicación previa con antipiréticos, corticoesteroides y/o antihistamínicos podría reducir tanto la incidencia como la intensidad de estas reacciones adversas.

Las velocidades de infusión rápidas se han asociado a reacciones adversas consistentes con SLC. En raras ocasiones, el SLC severo puede ser mortal.

Efectos hematológicos

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

Hay que controlar los recuentos de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con Timoglobulina y después del mismo.

Infección

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. Se recomienda controlar cuidadosamente al paciente y emplear una profilaxis antiinfecciosa adecuada.

Neoplasias malignas

El uso de inmunosupresores, incluido Timoglobulina, podría aumentar la incidencia de neoplasias malignas, como el linfoma o síndromes linfoproliferativos (que podrían ser de origen viral). En algunos casos, estos eventos fueron fatales.

Riesgo de transmisión de agentes infecciosos

En el proceso de fabricación de estas inmunoglobulinas de conejo intervienen productos de origen humano.

Las medidas habituales de prevención del riesgo de transmisión de patógenos infecciosos por parte de los productos de origen humano comprenden, además de una cuidadosa selección de la materia prima, la instauración de etapas en el método de fabricación que resulten eficaces para eliminar o inactivar los virus.

No obstante, no se puede excluir del todo el riesgo de transmisión de patógenos infecciosos. Esta limitación es igualmente aplicable a virus desconocidos o emergentes o a otras clases de patógenos infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, como son el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus VHA, que es un virus no encapsulado.

La eficacia de las medidas tomadas puede ser reducida para los virus no encapsulados como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en el embarazo (infección fetal) y para personas con ciertos tipos de anemia o con inmunodeficiencias.

En el contexto de la trazabilidad de los productos, se recomienda que cada vez que Timoglobulina sea administrada, se registre el nombre del paciente y el número de lote del producto.

Consideraciones especiales para la infusión de Timoglobulina

Como con cualquier infusión, se pueden producir reacciones en el lugar de la infusión, entre otras, dolor, hinchazón y eritema.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas después del tratamiento con Timoglobulina. Por lo tanto, no se recomienda inmunizar con vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos a pacientes que hayan recibido Timoglobulina recientemente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

- Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil: riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Vacunas vivas atenuadas: riesgo de infección sistémica debido a la vacunación, la cual podría ser mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente (aplasia medular). La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo. No se ha demostrado que Timoglobulina interfiera con ninguna prueba de laboratorio clínica rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir con los inmunoensayos que contienen anticuerpos de conejo y con las pruebas de compatibilidad cruzada o las pruebas contra panel de citotoxicidad de anticuerpos reactivos.

Embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción con Timoglobulina.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese absolutamente necesario.

Se desconoce si la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se excreta en la leche materna humana. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Timoglobulina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a las posibles reacciones adversas que se pueden producir durante el periodo de infusión de Timoglobulina, en particular el SLC, se recomienda que los pacientes no conduzcan ni utilicen máquinas durante el tratamiento con Timoglobulina.

Reacciones adversas

Reacciones adversas observadas durante un estudio multicéntrico francés de vigilancia posterior a la comercialización

Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de trasplante franceses participaron en el estudio multicéntrico francés de vigilancia posterior a la comercialización 00PTFO.

Un total de 240 pacientes participaron en este estudio prospectivo, de un solo brazo, observacional, de cohorte. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal. Los datos de seguridad del cuadro representan todas las reacciones adversas reportadas durante el estudio, independientemente de la relación con Timoglobulina.

Reacciones adversas que se piensa están relacionadas con Timoglobulina, reportadas en estudios clínicos y durante la etapa post-comercialización.

Trastornos de la sangre y trastornos del sistema linfático.	Muy común: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia. Común: neutropenia febril.
Trastornos gastrointestinales.	Común: diarrea, disfgia, náusea, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy común: fiebre. Común: escalofríos. Poco común: reacciones asociadas a la infusión.*
Trastornos hepatobiliares	Común: incremento de transaminasas. Poco común: lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, fallo hepático.*
Trastornos del sistema inmunológico	Común: enfermedad del suero*, Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC), reacción anafiláctica.
Infecciones e infestaciones	Muy común: infección (incluyendo reactivación de la infección). Común: sepsis.
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conectivo	Común: mialgia.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Común: neoplasias malignas (tumores sólidos), linfomas (que pueden ser mediados por virus). Poco común: síndrome linfoproliferativo.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Común: disnea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: prurito, erupciones cutáneas.
Trastornos vasculares	Común: hipotensión.

* = ver abajo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pueden presentarse reacciones asociadas a la infusión después de la administración de Timoglobulina. Esto puede ocurrir posterior a la primera o segunda infusión durante un solo ciclo de tratamiento con Timoglobulina. Las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náusea/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, sensación de malestar, erupción cutánea, urticaria y/o cefalea. Las reacciones asociadas a la infusión ocasionadas por Timoglobulina son usualmente leves y temporales. Su tratamiento consiste en la disminución de la velocidad de infusión y/o con productos medicinales. Se reportaron reacciones anafilácticas severas y, en raras ocasiones, reacciones con un desenlace fatal. Las muertes ocurrieron en pacientes que no recibieron adrenalina durante el evento.

Se reportaron reacciones asociadas a la infusión consistentes con SLC. En raras ocasiones se reportaron casos graves de SLC potencialmente fatales. Desde su comercialización; los casos graves de SLC se han asociado con disfunción cardiorrespiratoria (particularmente hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

Desde su comercialización, se han reportado reacciones tales como fiebre, erupciones cutáneas, urticaria, artralgia y/o mialgia; indicando una posible enfermedad del suero. La enfermedad del suero suele producirse de 5 a 15 días después de comenzar el tratamiento con Timoglobulina. Usualmente los síntomas desaparecen por sí solos o disminuyen rápidamente al recibir terapia con corticosteroides.

Se han reportado también reacciones adversas locales tales como dolor en el lugar de la infusión o tromboflebitis periférica.

Trastornos hepatobiliares

Elevaciones temporales y reversibles de las transaminasas, sin signos clínicos o síntomas, han sido reportadas durante la administración de Timoglobulina.

Casos de fallo hepático también fueron reportados, secundarios a hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplante de células madre como factores de confusión.

Reacciones adversas causadas por inmunosupresión

Se han notificado infecciones, reactivación de la infección, neutropenia febril y septicemia después de la administración de Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En raras ocasiones, estas infecciones fueron fatales. Se reportaron neoplasias malignas, incluyendo, entre otros, desórdenes linfoproliferativos, otros tipos de linfoma (los cuales podrían ser de origen viral), así como tumores sólidos. Estas reacciones adversas fueron observadas al combinar varios inmunosupresores. En algunas ocasiones, estos eventos fueron fatales.

Población pediátrica

La información disponible actualmente es limitada. Los datos demuestran que el perfil de seguridad de Timoglobulina en pacientes pediátricos no es fundamentalmente diferente al observado en adultos.

Sobredosis

Una sobredosis accidental podría provocar leucopenia (principalmente 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA04

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos es un inmunosupresor selectivo (actúa sobre los linfocitos T). El mecanismo de acción de la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos es el siguiente:

- La depleción linfocitaria constituye probablemente el mecanismo principal de la inmunosupresión inducida por la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos. Timoglobulina reconoce la mayoría de las moléculas involucradas en la cascada de activación de los linfocitos T durante el rechazo del trasplante, 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 fagocítico mononuclear.
- La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos, 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 antitimocitos humanos inhibe las respuestas proliferativas linfocitarias a otros mitógenos, con regulación 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 antitimocitos humanos 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.

Población pediátrica

Varios reportes acerca del uso de Timoglobulina en niños han sido publicados. Estos reportes reflejan el amplio rango de experiencia clínica con este producto en pacientes pediátricos y sugieren que los perfiles de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no son fundamentalmente diferentes a los observados en adultos.

Sin embargo, no existe un consenso claro respecto a la dosis en pacientes pediátricos. Al igual que con adultos, la dosis en pacientes pediátricos depende de la indicación, del método de administración y si se combina o no con otros agentes inmunosupresores. El médico debe tomar en cuenta estos factores al elegir la dosis apropiada en pacientes pediátricos.

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 μ g/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 μ g/ml al final del tratamiento de 11 días.

Posteriormente se observa una disminución progresiva al suspender la administración de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos. 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.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Incompatibilidades

Según el único estudio de compatibilidad realizado, la asociación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una solución para infusión de glucosa provocó precipitados, y por lo tanto no se recomienda. A falta de otros estudios de compatibilidad, este medicamento no deberá mezclarse con otros medicamentos a excepción de los citados en la sección: Instrucciones de uso y manipulación.

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 su uso por 24 horas a 2-8 °C.

Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2- 8°C.

Durante el transporte se recomiendan condiciones de almacenamiento estándar (2-8°C). Sin embargo pequeñas fluctuaciones de temperatura de hasta 25°C durante el transporte no alterará la calidad del producto.

Naturaleza y contenido del recipiente externo

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

Instrucciones de uso 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 μ m 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.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Fabricado por:

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

Para/Titular de la Autorización de Comercialización: Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos.

Fecha de revisión: CCDSV1 Revisión Local Junio 2015.

e hasta
nación

mentan
final del

resiva al
de conejo
mejo aún
cabo de

ontra la
ces. En la
e durante
to. Los
una
ínimas de

ricidad
lado

o, la
tisona

alta de
nto no
pción

e el punto
mediato.
oquímica

s de
queñas
te el

l provisto

a 5 mg de

as de
a la

ente.
to

ervan
mente

usar
vial es

iaría,
les

ar el
ndear al

de evitar
lentes de

n línea

s diaria se

9 mg/ml
total de

inarse

n:

015.

Plant PM Code:	786101
Old PM Code:	716619
Description:	LEAFLET THYM 25MG/5ML VL1 CR
Vista Folder #:	4124800
Revision:	1
Market:	Costa Rica
Language(s):	Spanish
Date:	30 JUN 2020
Operator:	Dolores Whelan
Min Point Size:	8pt
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:	N/A
Plant Barcode:	786101
Spec:	WAT_SPEC-000068
Template Ref.:	IE03 PK 0009 (Rev 1)
Dimensions:	261 x 420mm

SANOFI 

IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford, Ireland

786101 - LEAFLET THYM 25MG/5ML VL1 CR

Plant: WATERFORD PHARMA
Packaging material code: 786101
Packaging material name: LEAFLET THYM 25MG/5ML VL1 CR
Second packaging material code:
VISTAlink folder number: 4124800
VISTAlink PDF version: 1

This document has been digitally signed by the following people within the VISTAlink system, following the sanofi group guidelines.

Reason	Signed by	Date
Market regulatory validation	Shirley Paez (Central America & Caribbean (Genzyme) Regulatory team)	14/07/2020 17:24:53
Plant final artwork validation	Dolores Whelan (Waterford Artwork team)	15/07/2020 19:57:04
Plant final technical validation	Brian Farrell (Waterford Packaging team)	17/07/2020 10:30:36
Plant quality validation	Rachel Gahan (Waterford Quality team)	17/07/2020 13:51:08
Plant ready to print	Dolores Whelan (Waterford Artwork team)	24/07/2020 15:40:55