



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

DISPOSICIÓN Nº **0320**

BUENOS AIRES, **15 ENE 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-47-9673-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de un nuevo prospecto e información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada TIMOGLOBULINA/INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizadas por el Certificado Nº 51.927.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que a fojas 149, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que a foja 150 obra el Informe Técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre del 2015.



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

DISPOSICIÓN N° 0320

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., el cambio de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada TIMOGLOBULINA/INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 51.927, cuyos textos constan a fojas 88 a 111 para prospectos y de fojas 121 a 132 para información para el paciente, anulando las anteriores, desglosándose de 88 a 95 y de fojas 121 a 124 respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo de la Disposición autorizante ANMAT N° 7747/04, el prospecto autorizado por las fojas 88 a 111 y la información para el paciente autorizada por las fojas 121 a 132, aprobados en el artículo 1º.

ARTICULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.927.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a



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

DISPOSICIÓN Nº **0320**

la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido,
archívese

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-9673-15-4

DISPOSICIÓN Nº **0320**

DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **0320** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.927 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: TIMOGLOBULINA/INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANO

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7747/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-7649-04-5.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición 4701/11.	fojas 88 a 111. Se desglosa 88 a 95.
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	-----	fojas 121 a 132. Se desglosa 121 a 124.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51927 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **15 ENE** 2016.

Expediente N° 1-47-0000-9673-15-4

DISPOSICION N° **0320**

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



0320

Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TIMOGLOBULINA® 25 mg

INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS

**Polvo concentrado para preparar solución para infusión
Vía Intravenosa.**

15 ENE 2016

Timoglobulina es un polvo liofilizado de color blanco-cremoso.

Industria Irlandesa

FORMULA

Tras la reconstitución:

Inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos..... 5 mg/ml

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

Excipientes:

Glicina

Cloruro de sodio

Manitol

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA04

La inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos es un inmunosupresor selectivo (actúa sobre los linfocitos T).

INDICACIONES

- Inmunosupresión en el 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica:

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos es el siguiente: La depleción linfocitaria constituye probablemente el mecanismo principal de la inmunosupresión inducida por la inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos.

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 antitímocitos 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- y expresión de CD25. Esta actividad mitogénica incluye principalmente la vía CD2. A concentraciones más altas, la inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos inhibe las respuestas proliferativas linfocitarias a otros mitógenos, con bloqueo postranscripcional de la

CYNTHIA TESTOLIN

Autorizado Legal

Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS

Co-Directora Técnica

Genzyme de Argentina S.A.

Revisión: CCDS V2_TIMOGLOBULINA_PI_sav004/Sep15 - Aprobado por Disposición ANMAT N°...

0320



síntesis de IFN- 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 aun 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 las 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.

Farmacocinética:

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 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.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO 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 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 trasplantes (medula 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

Handwritten signature
Farm. HELGA SERMIKOWICZ
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

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 esta entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos esta 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).

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.

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 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.

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

Handwritten signature
Farm HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina

0320



Timoglobulina debe utilizarse solamente bajo estricta supervisión médica hospitalaria y es preciso controlar cuidadosamente a los pacientes durante las infusiones.

Advertencias

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 se corresponden con el 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 sepsis después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En raros casos, estas infecciones han sido mortales.

PRECAUCIONES

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.

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.

Timoglobulina debe utilizarse bajo estricta supervisión médica en un ámbito hospitalario, y los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante las infusiones del producto.

Pueden presentarse reacciones asociadas a la infusión después de la administración de Timoglobulina y pueden ocurrir posteriormente a la primera o a la segunda infusión durante un solo ciclo de tratamiento con Timoglobulina.

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 reportes de reacciones adversas consistentes con SLC. En raras ocasiones, el SLC puede ser mortal.

Efectos hematológicos

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo 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.

Es necesario 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

Handwritten signature
Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Poderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Handwritten signature

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 la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT).

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, y 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 administrado, 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.

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias que puedan poseer efectos sinérgicos o antagónicos peligrosos.

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 potencialmente mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente (aplasia medular).

Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio:

La inmunoglobulina de conejo antitímocitos 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

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 otras sustancias a excepción de las citadas en la sección: Instrucciones de uso y manipulación.

Farm. HELGA SERMIKUS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Aprobado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

0320



Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.

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 ha realizado estudios de mutagenicidad, reproducción o genotoxicidad con Timoglobulina.

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

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Se desconoce si el producto puede causar daño fetal o alteraciones de la capacidad reproductiva. Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese absolutamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si la inmunoglobulina de conejo antitímocitos 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

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente calificación CIOMS de frecuencia es usada cuando aplique::

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$; Rara ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy rara $< 0.01\%$; Desconocida (No puede ser estimada desde los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- Infección (incluyendo reactivación de infección)

Se observó infección en estudios clínicos y se calculó que era muy común en base a los casos reportados en los 4 ensayos clínicos, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

- Sepsis

(Ver Advertencias y Precauciones)

Se observó sepsis en estudios clínicos y se calculó que era común en base a los casos reportados en los 4 ensayos clínicos, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

- Trastorno linfoproliferativo

Se reportaron trastornos linfoproliferativos en estudios clínicos y se calculó que era poco común en base a los casos en los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

- Linfomas (los cuales pueden ser viralmente mediados)

Se reportaron linfomas en estudios clínicos y se calculó que era común en base a los casos en los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

- Neoplasias malignas (Tumores sólidos)

(Ver Precauciones- Neoplasias malignas)

Se observaron neoplasias malignas en estudios clínicos y se calculó que era común en base a los casos reportados en los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Neutropenia febril

No se observó neutropenia febril en estudios clínicos con Timoglobulina®, por lo que su frecuencia es desconocida.

- Coagulopatía intravascular diseminada

No se reportaron casos de coagulopatía intravascular diseminada en estudios clínicos con Timoglobulina®, por lo que su frecuencia es desconocida.

- Coagulopatía

Se observó coagulopatía en estudios clínicos y se calculó que era poco común en base a los cálculos de frecuencia a partir de 4 ensayos clínicos en aproximadamente 374 pacientes.

Trastornos del sistema inmune

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

mmip
Farm. HELGA SERMIKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

NS

0320



Reportes pos-comercialización de SLC severos han sido asociados con disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia, y/o muerte. (Ver advertencias)

No se reportó Síndrome de liberación de citoquinas en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que era poco común en base a la Guía SPC de la UE por la regla "3/N", donde N representa el tamaño total de la muestra resumida de los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, sobre 374 pacientes.

- Reacción anafiláctica (Ver advertencias)

No se reportaron reacciones anafilácticas en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que eran poco comunes en base a la Guía SPC de la UE por la regla "3/N", donde N representa el tamaño total de la muestra resumida de los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, sobre 374 pacientes.

- Enfermedad del suero (incluyendo reacciones como fiebre, rash, urticaria, artralgia y/o mialgia). La enfermedad del suero tiende a ocurrir de 5 a 10 después del inicio con la terapia de Timoglobulina. Los síntomas son usualmente auto-limitados o resuelven rápidamente con el tratamiento de corticoesteroides.

Se observó enfermedad del suero en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que era poco común en base a los casos reportados en los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

Trastornos hepatobiliares

- Transaminasas aumentadas

Elevaciones reversibles y transitorias en transaminasas sin signos o síntomas clínicos también han sido reportados durante la administración de Timoglobulina.

Se observó un aumento de transaminasas en estudios clínicos y se calculó que era común en base a los casos reportados en 4 estudios clínicos, es decir, en alrededor de 374 pacientes.

- Injuria hepatocelular

No se reportó injuria hepatocelular en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que era poco común en base a la Guía SPC de la UE por la regla "3/N", donde N representa el tamaño total de la muestra resumida de los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, sobre 374 pacientes.

- Hepatotoxicidad

No se reportó hepatotoxicidad en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que era poco común en base a la Guía SPC de la UE por la regla "3/N", donde N representa el tamaño total de la muestra resumida de los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, sobre 374 pacientes.

- Insuficiencia hepática (Han sido reportados casos secundarios a hepatitis alérgica y reactivación de hepatitis en pacientes con enfermedades hematológicas y/o trasplante de células madre como confusores).

No se reportó insuficiencia hepática en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que era poco común en base a la Guía SPC de la UE por la regla "3/N", donde N representa el tamaño total de la muestra resumida de los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, sobre 374 pacientes.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Reacciones relacionadas a la infusión (IARs por sus siglas en inglés)

Manifestaciones clínicas de reacciones asociadas a la infusión han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, rush, urticaria, disminución de la saturación de oxígeno y/o cefalea. (Ver Precauciones)

No se reportaron reacciones relacionadas a la infusión en estudios clínicos con Timoglobulina® y se calculó que eran poco comunes en base a la Guía SPC de la UE por la regla "3/N", donde N representa el tamaño total de la muestra resumida de los 4 ensayos clínicos revisados inicialmente, es decir, sobre 374 pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Una sobredosis accidental podría provocar leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) y

Farm. HELGA SERMIUKSI S
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A



U 3 2 0

trombocitopenia. Estos efectos son reversibles después de ajustar la dosis o interrupción del tratamiento (ver Posología/Dosificación-Modo de administración). No hay antídotos ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694/ (011) 4962-6666 / 2247

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

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

En Uruguay: ante una eventualidad concurrir al hospital, al Centro de Toxico y Farmacovigilancia, Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina, Tel. 1722.

PRESENTACIÓN

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Periodo 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.

Conservar entre 2- 8°C.

Durante el transporte se recomiendan condiciones de almacenamiento estándar (2-8°C).

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**
No utilizar si el frasco o la tapa no están intactas

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda.

En Argentina:

Venta bajo receta

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB) Boulogne

Buenos Aires, Argentina

D.T.: Farmacéutica Liliana Otero.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 51927

En Uruguay:

Venta bajo receta profesional

Laboratorios Clausen S.A.

Bulevar Artigas 3896

Montevideo, Uruguay

D.T.: Q.F: Lucía Muxi

Reg. M.S.P. N° 27718

Paraguay
TIMOGLOBULINA es una marca registrada de Genzyme Corporation.

Última Revisión: CCDS V2_TIMOGLOBULINA_PI_sav004/Sep15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Handwritten signature
Farm HELGA SERVAZINI
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Última revisión: CCDS V2_TIMOGLOBULINA_PI_sav004/Sep15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°...

Handwritten mark

0320



Proyecto de texto para **PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE**

TIMOGLOBULINA® 25mg
INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS
Polvo concentrado para preparar solución para infusión
Vía Intravenosa.
Timoglobulina es un polvo liofilizado de color blanco-cremoso.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA IRLANDESA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Timoglobulina® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es Timoglobulina® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Timoglobulina®
3. Cómo tomar Timoglobulina®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Timoglobulina®
6. Información adicional

1. Qué es Timoglobulina® y para qué se utiliza

Timoglobulina® se utiliza para:

- Inmunosupresión en el 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.

Timoglobulina es una inmunoglobulina y actúa suprimiendo el sistema inmune corporal.

2. Antes de usar Timoglobulina®

No use Timoglobulina® si:

- Usted tiene infecciones activas agudas o crónicas, para las cuales estaría contraindicada cualquier inmunosupresión adicional.
- Sufre de hipersensibilidad (alergia) a las proteínas de conejo o a alguno de los componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Timoglobulina®

Timoglobulina® sólo debe usado por médicos experimentados en terapias inmunosupresoras para el tratamiento de pacientes con trasplante renal.

En casos raros, reacciones inmunomediadas serias han sido reportadas con el uso de Timoglobulina® y consisten en anafilaxia o Síndrome de liberación de citoquinas

Timoglobulina debe utilizarse solamente bajo estricta supervisión médica hospitalaria y es preciso controlar cuidadosamente a los pacientes durante las infusiones.

mmif
Farm. HELGA SERRANO
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina SA.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina SA.

Revisión: CCDS V2_TIMOGLOBULINA_PIP_sav004/Sep15 - Aprobado por Disposición N°

JB

0320



¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir Timoglobulina®?

Informe a su médico si:

- Planea conducir o utilizar máquinas.
- Tiene una enfermedad viral aguda
- Tuvo una enfermedad viral severa en el pasado.
- Está embarazada o planea estarlo y si está amamantando.
- Planea vacunarse o ha sido recientemente vacunado.
- Tiene alergia al principio activo o a alguno de los componentes de este medicamento.
- Está recibiendo otros medicamentos.

Uso de otros medicamentos

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

- Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil: riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- No deben ser administradas vacunas vivas atenuadas, cuando usted esté por recibir, esté recibiendo o haya recibido tratamiento con Timoglobulina®
- Heparina e hidrocortisona en una solución para infusión de glucosa: aparición de precipitados, por lo que no se recomienda.

Embarazo y lactancia

Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese absolutamente necesario.. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Timoglobulina.

Conducción y uso de máquinas

Se recomienda que los pacientes no conduzcan ni utilicen maquinas durante el tratamiento con Timoglobulina.

3. Cómo debo utilizar Timoglobulina®

Timoglobulina® debe ser utilizada como su médico le ha indicado.

Si usted ha perdido la dosificación de Timoglobulina®, contacte a su médico.

Timoglobulina® será normalmente administrado por un profesional de la salud en el hospital.

El producto se administrara el mismo día.

Si se administra más que la dosis prescrita

Una sobredosis accidental podría provocar leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) y trombocitopenia. Estos efectos son reversibles después de ajustar la dosis o interrupción del tratamiento. No hay antídotos: Informe a su médico.

Si se olvidó de administrar

Si olvidó una dosis de Timoglobulina® contacte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Timoglobulina® puede tener efectos adversos.

Posibles efectos adversos:

- Infección
- Sepsis
- Trastorno linfoproliferativo
- Linfomas
- Neoplasias malignas (Tumores sólidos)
- Neutropenia febril
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Coagulopatía
- Síndrome de liberación de citosinas (SLC)

Handwritten signature

Farm. HELGA SERMIUKSI
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Handwritten mark

Reportes pos-comercialización de severos SLC han sido asociados con disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia, y/o muerte.

- Reacción anafiláctica
- Enfermedad del suero (incluyendo reacciones como fiebre, rush, urticaria, artralgia y/o mialgia)
- Trastornos hepatobiliares
- Transaminasas aumentadas

Elevaciones reversibles y transitorias en transaminasas sin signos o síntomas clínicos también han sido reportadas durante la administración de Timoglobulina®.

- Lesión hepatocelular
- Hepatotoxicidad
- Insuficiencia hepática (Han sido reportados casos secundarios a hepatitis alérgica y reactivación de hepatitis en pacientes con enfermedades hematológicas y/o trasplante de células madre como factor de confusión.)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Reacciones relacionadas a la infusión

Manifestaciones clínicas de reacciones asociadas a la infusión han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/rigores, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, rash, urticaria, disminución de la saturación de oxígeno y/o dolor de cabeza.

5. Cómo debo conservar y mantener Timoglobulina®

Conservar a temperatura entre 2-8°C.

Durante el transporte se recomiendan condiciones de almacenamiento estándar (2-8°C).

Periodo 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.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

No utilizar si el frasco o la tapa no están intactas.

6. Información adicional

Composición de Timoglobulina® 25mg

El principio activo es Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos

Los demás componentes son glicina, cloruro de sodio y manitol.

Envase con 1 frasco ampolla con polvo.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda.

En Argentina:

Venta bajo receta

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB) Boulogne

Buenos Aires, Argentina

D.T.: Farmacéutica Liliana Otero.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 51927

En Uruguay:

Venta bajo receta profesional

Handwritten signature
Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Última Revisión: CCDS V2_TIMOGLOBULINA_PIP_sav004/Sep15 - Aprobado por Disposición N°



0320

Laboratorios Clausen S.A.
Bulevar Artigas 3896
Montevideo, Uruguay
D.T.: Q.F: Lucía Muxi
Reg. M.S.P. N° 27718

(Paraguay)

TIMOGLOBULINA es una marca registrada de Genzyme Corporation.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS_V2_TIMOGLOBULINA_PIP_sav004/Sep15 – Aprobado por Disposición N°.....

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

NB