



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **4701**

BUENOS AIRES, 08 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004873-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TIMOGLOBULINA / INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 25mg, aprobada por Certificado N° 51.927.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RA  
CS  
M



DISPOSICIÓN N° 4701

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 165 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TIMOGLOBULINA / INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS, aprobada por Certificado N° 51.927 y Disposición N° 7747/04, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 111 a 113, 114 a 116 y 117 a 119, para los rótulos y de fojas 120 a 134, 135 a 149 y 150 a 164, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7747/04, los rótulos autorizados por las fojas 111 a 113 y los prospectos autorizados por las fojas 120 a 134, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

U

RA



DISPOSICIÓN N°

4701

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - Acéptase 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 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

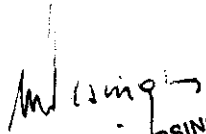
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

DA  
CZ

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004873-11-6

DISPOSICION N°

4701

  
Dr. OTTO A. QRSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **4701**..... 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 DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TIMOGLOBULINA / INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 25mg.-

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

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007649-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0220/07.-	Rótulos de fs. 111 a 113, 114 a 116 y 117 a 119, corresponde desglosar de fs. 111 a 113. Prospectos de fs. 120 a 134, 135 a 149 y 150 a 164, corresponde desglosar de fs. 120 a 134.-

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

RA  
[Handwritten signature]



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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° 51.927 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2011

08 JUL 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004873-11-6

DISPOSICIÓN N° 4701

DR. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

R/A

js

4701



**Proyecto de estuche**

Timoglobulina® 25mg  
Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos  
Polvo para concentrado para solución para infusión

Vía de administración: intravenosa  
Posología, advertencias y contraindicaciones: ver prospecto interno  
Manténgase fuera del alcance de los niños

Venta bajo receta

Consérvese entre 2-8°C  
Caja con un vial con polvo liofilizado:  
Inmunoglobulina de conejo  
antitimocitos humanos.....25 mg  
Glicina..... 50 mg  
Cloruro sódico.....10 mg  
Manitol.....50 mg  
No contiene conservantes

A ser reconstituido con 5 ml de agua inyectable  
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  
Tras de la reconstitución, se recomienda su uso inmediato

Fabricado por:  
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda  
Industria Irlandesa

Importado y distribuido:  
En Argentina:  
Genzyme de Argentina S.A.,  
Fondo de La Legua 161,  
(B1609JEB) Buenos Aires, Argentina  
D.T.: Farm. Darío Letzen  
Esp. Med. Aut. por .M.S.  
Cert. N° 51.927

En Uruguay:  
Venta bajo receta profesional  
Laboratorios Clausen S.A.,  
Bulevar Artigas 3896  
Montevideo, Uruguay  
Tel.: 209 0909 Fax: 209 0868  
D.T.: Q.F. Lucía Muxí

RA  
W

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4701



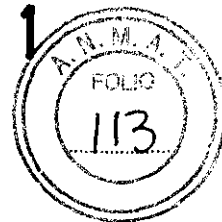
Reg. M.S.P. N° 27.718  
Ley 15443

Lote:  
Vto:

*RAA*  
*CP*  
GENZYME

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4701



**Proyecto de etiqueta**

Timoglobulina® 25mg

Polvo para concentrado para solución para infusión

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos

Vía de administración: intravenosa

Cada vial contiene 25 mg de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos y excipientes c.s.p.

Consérvese entre 2-8°C

A ser reconstituido con 5 ml de agua inyectable

Después de la reconstitución, se recomienda su uso inmediato

ADA

Lote:

Vto:

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.





## TIMOGLOBULINA® 25 MG

### INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS

Polvo para concentrado para solución para infusión

Industria Irlandesa

#### 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 50 mg

Cloruro de sodio 10 mg

Manitol 50 mg

#### FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Timoglobulina es un polvo liofilizado de color blanco-cremoso.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** intravenosa.

#### DATOS CLÍNICOS

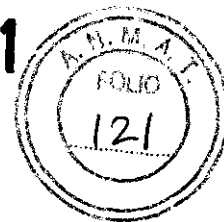
##### Indicaciones terapéuticas

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

#### PROPIEDADES FARMACÓLOGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dario Letzen".



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 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 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- $\gamma$  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 bloqueo postranscripcional de la síntesis de IFN- $\gamma$  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 los



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.

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

### **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 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/mm<sup>3</sup> o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm<sup>3</sup>;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm<sup>3</sup>) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm<sup>3</sup>).

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.

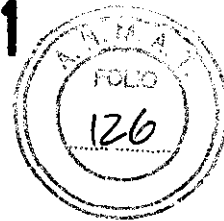
La solución es transparente o ligeramente opalescente. Debe llevarse a cabo un examen visual del producto reconstituido para asegurarse de que no contenga partículas ni presente un color anómalo. Si se observan partículas, es necesario continuar agitando suavemente el vial hasta que desaparezcan. Si 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  $\mu\text{m}$  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.

### 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 ESPECIALES DE EMPLEO

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

#### *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 comunicaciones de reacciones adversas consistentes con SLC. En raras ocasiones, el SLC 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.

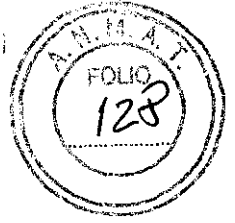
#### *Neoplasias malignas*

El uso de inmunosupresores, incluido Timoglobulina, podría aumentar la incidencia de neoplasias malignas, como el linfoma o 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.

#### **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 potencialmente 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 del 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 00PTF01.



Un total de 240 pacientes participaron en este estudio prospectivo, de un solo grupo, de cohorte observacional. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Los datos de seguridad de la tabla representan todas las reacciones adversas notificadas en el estudio, independientemente de la relación con Timoglobulina.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Muy frecuentes\*: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Frecuentes\*\*: disnea

*Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: diarrea, disfagia, náusea, vómitos

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: prurito, erupción cutánea

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Frecuentes: mialgia

*Infecciones e infestaciones*

Muy frecuentes: infección

*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)*

Frecuentes: neoplasia maligna

*Trastornos vasculares*

Frecuentes: hipotensión

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy frecuentes: fiebre

Frecuentes: escalofríos

*Trastornos del sistema inmunológico*

Frecuentes: enfermedad del suero

\* *Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ )

\*\* *Frecuentes*: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Reacciones asociadas a la infusión y trastornos del sistema inmunitario



Pueden presentarse reacciones asociadas a la infusión después de la administración de Timoglobulina, y puede ocurrir posteriormente a la primera o a la 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, malestar, erupción cutánea y/o cefalea. Las reacciones asociadas a la infusión de Timoglobulina suelen ser leves y transitorias, y se tratan disminuyendo la velocidad de infusión y/o con medicamentos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado reacciones anafilácticas serias y, en casos muy raros, mortales (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Estos casos mortales se produjeron en pacientes que no recibieron adrenalina durante la reacción.

Se ha informado de reacciones asociadas a la infusión, consistentes con SLC (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han comunicado casos raros de SLC serios y potencialmente mortales. Los informes posteriores a la comercialización de casos de SLC serios se han asociado a disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han comunicado reacciones tales como fiebre, erupción cutánea, artralgia y/o mialgia, que indican una posible enfermedad del suero. La enfermedad del suero suele producirse de 5 a 15 días después de comenzar el tratamiento con Timoglobulina. Normalmente, los síntomas son autolimitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticoesteroides.

También se han notificado reacciones adversas locales como dolor en el lugar de la infusión y tromboflebitis periférica.

#### Reacciones adversas debidas a la inmunosupresión

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones y sepsis después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En casos raros, se ha informado de neoplasias malignas incluyendo pero no exclusivamente, ELPT y otros linfomas, así como tumores



sólidos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Estas reacciones adversas siempre estuvieron asociadas a una combinación de varios inmunosupresores. Para la seguridad relacionada con agentes transmisibles ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

### **SOBREDOSIS**

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 (ver Posología y forma de administración). No hay antídotos.

En Argentina: ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez tel. (011) 4962-6666/2247, Hospital Alejandro Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648 y Centro de Asistencia Toxicológica La Plata tel. (0221) 451-5555.

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

### **INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

#### **Incompatibilidades**

Según el único estudio de compatibilidad realizado, la asociación de Timoglobulina, neparina 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.

#### **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.

4701



**Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 2- 8°C.

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

**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.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Fabricado por:

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

Industria Irlandesa

**En Argentina:**

**Venta bajo receta**

Genzyme de Argentina S.A.  
Fondo de La Legua 161 (B1609JEB)  
Buenos Aires, Argentina  
D.T.: Farmacéutico Darío Letzen

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 51.927

**En Uruguay:**

Venta bajo receta profesional  
Laboratorios Clausen S.A.  
Bulevar Artigas 3896

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A

4701



Montevideo, Uruguay  
D.T.: Q.F. Lucía Muxí  
Reg. M.S.P. N° 27.718

*PA* TIMOGLOBULINA es una marca registrada de Genzyme Corporation.

*02*

*PA*

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A