

**TIMOGLOBULINA[®]****1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA**

TIMOGLOBULINA 25mg

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos

Polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial con polvo para solución para perfusión contiene:

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos 25mg

Excipientes: Glicina, cloruro de sodio, manitol

No contiene conservantes

Después de la reconstitución con 5mL de agua estéril para inyección, la solución contiene 5mg/mL de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (concentrado).

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

- Inmunosupresión en trasplantes: prevención y tratamiento de rechazo en trasplante.
- Prevención de la reacción del injerto contra el huésped agudo y crónico, en caso de trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Tratamiento de la reacción del injerto contra el huésped agudo corticoresistente.
- Hematología: tratamiento de aplasia medular.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓNPosología

La posología depende de la indicación, del esquema de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones posológicas pueden servir como referencia. El tratamiento puede interrumpirse sin reducción progresiva de la dosis.

Inmunosupresión en trasplantes

- Prevención del rechazo agudo del trasplante:

1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días desde el trasplante renal, pancreático o hepático y durante 2 a 5 días desde el trasplante cardíaco, es decir, una dosis acumulada de 2 a 7,5 mg/kg en caso de trasplante cardíaco y de 2 a 13,5 mg/kg para los demás órganos.



- Tratamiento de los episodios de rechazo en trasplante renal.

1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, correspondiendo a una dosis total acumulada de 4,5 a 21 mg/kg.

Prevención de la reacción del injerto contra el huésped agudo y crónico

En caso de trasplante de injertos, (médula ósea o células madre hematopoyéticas de la sangre periférica) que provienen de donantes emparentados no HLA idénticos o de donantes no emparentados HLA idénticos, en pacientes adultos, se recomienda administrar Timoglobulina en tratamiento previo de 2,5 mg/Kg/día desde el día -4 al -2 o -1, es decir, una dosis acumulada de 7,5 a 10 mg/Kg.

Tratamiento de la reacción del injerto contra el huésped agudo corticoresistente

La posología debe estar definida en función de cada caso. Habitualmente, está comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día durante 5 días.

Tratamiento de la aplasia medular

2,5 a 3,5 mg/Kg/día durante 5 días consecutivos, es decir, una dosis acumulada de 12,5 a 17,5 mg/kg/día. La indicación en aplasia medular no ha sido establecida por ensayos clínicos controlados efectuados con esta especialidad.

Adaptaciones de la posología

Se ha identificado trombocitopenia y/o leucopenia (especialmente linfocitopenia y neutropenia), estas afecciones son reversibles después de ajustar la posología. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no forman parte de la patología subyacente o no están asociadas con 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 número de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³.
- Se debe interrumpir el tratamiento con Timoglobulina si se produce una trombocitopenia grave y persistente (<50.000 células/mm³) o si se desarrolla una leucopenia (<2.000 células/mm³).



Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 3.8 y 4.1, pero no puede realizarse ninguna recomendación sobre la posología. Los datos disponibles indican que los pacientes pediátricos no requieren una dosis diferente a la de los pacientes adultos.

Vía de administración

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se suele administrar en el marco de un protocolo terapéutico que asocie varios agentes inmunosupresores.

Administre las dosis necesarias de corticoesteroides y antihistamínicos intravenosos antes de la perfusión de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos.

La solución reconstituida es transparente o ligeramente opalescente.

Se somete a perfusión lentamente en una vena de gran calibre. Se ajusta la velocidad de perfusión para que la duración total sea de al menos 4 horas.

Para la reconstitución y dilución, ver sección 5.6

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes mencionados en la sección 5.1.
- Infecciones agudas o crónicas que contraindiquen cualquier inmunosupresión complementaria.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Enfermedades hepáticas

La Timoglobulina se debe administrar con especial precaución en pacientes con enfermedades hepáticas ya que se pueden agravar los trastornos hepáticos pre-existentes. Se recomienda monitorear cuidadosamente las plaquetas y los parámetros de la coagulación.

Reacciones en las que interviene el sistema inmunitario

En raros casos, se han observado reacciones de mediación inmunológica graves con el uso de Timoglobulina, estas reacciones consisten en anafilaxia o síndrome severo de liberación de citocinas (SLC). En muy raros casos, se ha notificado anafilaxia de evolución mortal (ver sección 3.8). Si se produce una reacción anafiláctica, hay que suspender la perfusión de inmediato e iniciar un tratamiento de urgencia que sea adecuado. Solo se debe efectuar cualquier administración posterior de Timoglobulina a un



paciente con antecedentes de anafilaxia a Timoglobulina, después de considerar seriamente las ventajas y los riesgos.

Las reacciones asociadas a la perfusión (RAP) graves y agudas corresponden con el SLC atribuido a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a episodios cardiorrespiratorios graves y/o la muerte (ver "Precauciones de uso" y sección 3.8).

Infección

La Timoglobulina se usa regularmente en asociación con otros inmunosupresores. Se han notificado infecciones (bacterianas, micóticas, virales y protozoicas), reactivación de infecciones (especialmente el citomegalovirus [CMV]) y septicemia después de administrar Timoglobulina en asociación con varios inmunosupresores. En raros casos, estas infecciones han sido fatales.

Precauciones de uso

Generales

La adaptación de la posología de Timoglobulina difiere de la de otras inmunoglobulinas antitimocíticas ya que la composición y las concentraciones de proteínas varían en función de la fuente de inmunoglobulina antitimocítica utilizada. Por lo tanto, los médicos deben asegurarse de que la dosis prescrita sea adecuada con la inmunoglobulina antitimocítica administrada.

El estricto cumplimiento de la posología y del flujo de perfusión recomendados puede disminuir la incidencia e intensidad de las Reacciones Asociadas a la Perfusión (RAP). Además, una disminución del flujo de perfusión puede minimizar considerablemente estos efectos secundarios. La premedicación con antipiréticos, corticoesteroides y/o antihistamínicos puede reducir tanto la incidencia como la intensidad de estos efectos.

Las velocidades de perfusión rápidas se han asociado con casos compatibles con SLC. En raras ocasiones, un SLC grave puede ser mortal.

Efectos hematológicos

Se ha identificado trombocitopenia y/o leucopenia (especialmente linfocitopenia y neutropenia), estas afecciones son reversibles después de ajustar la posología. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia



no forman parte de la patología subyacente o no están asociadas con la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las reducciones de la posología (ver sección 3.2).

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

Infección

Se han señalado infecciones, reactivación de infecciones y septicemia después de administrar Timoglobulina en asociación con varios inmunosupresores. Se recomienda vigilar cuidadosamente al paciente y efectuar una prevención antiinfecciosa adecuada.

Afección maligna

El uso de inmunosupresores, incluida la Timoglobulina, puede aumentar la incidencia de tumores malignos, como linfomas o síndromes linfoproliferativos (que pueden ser originados por virus). Algunas veces estos casos se han asociado con resultados fatales (ver sección 3.8).

Riesgo de transmisión de agentes infecciosos

En el proceso de fabricación de estas inmunoglobulinas de conejo intervienen productos de origen humano. Las medidas habituales para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos por el uso de productos de origen humano incluyen la selección cuidadosa de la materia prima, así como de la implementación en los procesos de fabricación de etapas eficaces para la inactivación/eliminación de virus.

Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto aplica también a virus desconocidos o emergentes o a otros agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC y para virus no encapsulados como VHA.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada frente a virus no encapsulados tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser severa en fetos y personas que padecen cierto tipo de anemias o un déficit inmunitario.

Es muy recomendable, para efectos de la trazabilidad del producto, que cada vez que se administre Timoglobulina, se registren 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 perfusión que pueden incluir dolor, hinchazón y eritema.

Inmunizaciones

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 vivas a pacientes que hayan recibido Timoglobulina recientemente (ver sección 3.5).

La Timoglobulina contiene sodio.

Este medicamento contiene 4 mg de sodio por vial, equivalente al 0,2% de la ingesta alimentaria diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio por adulto.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Asociaciones para tener en cuenta

+ Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo

Riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de limoproliferación.

+ Vacunas vivas atenuadas

Riesgo de infección general debido a la vacuna, susceptible de resultar fatal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya estén bajo inmunosupresión a causa de la patología subyacente (aplasia medular).

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos podría provocar la formación de anticuerpos que reaccionen con otras inmunoglobulinas de conejo.

No se ha demostrado que Timoglobulina interfiera en exámenes biológicos rutinarios en los que se utilicen inmunoglobulinas. Sin embargo, la Timoglobulina podría interferir en las inmunodosis a base de anticuerpos de conejo y con las pruebas de compatibilidad cruzada o pruebas citotoxicidad de anticuerpos reactivos al panel.



3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA (*Fertilidad, si aplica*)

Fertilidad

No se han realizado estudios de reproducción animal con Timoglobulina. Se desconoce el riesgo potencial de alteración de la capacidad reproductora.

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con Timoglobulina (ver sección 4.3). Se desconoce el riesgo potencial para el feto. La Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese absolutamente necesario. No se ha estudiado la administración de Timoglobulina durante el parto.

Lactancia

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

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

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

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas se han observado en un estudio francés de vigilancia multicéntrica post-comercialización:

Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de trasplante franceses participaron en el estudio francés de vigilancia multicéntrica post-comercialización-00PTF0.

Un total de 240 pacientes participaron en este estudio observacional de cohorte prospectivo y de un solo brazo. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como prevención del rechazo agudo después del trasplante renal.

Los datos de seguridad reproducidos en la tabla representan todos los episodios adversos notificados durante el estudio, cualquiera que sea la relación con Timoglobulina.



Reacciones adversas que se consideran relacionadas con Timoglobulina identificadas en ensayos clínicos y post-comercialización	
<i>Trastornos Hematológicos y del Sistema linfático</i>	Muy frecuentes: <i>linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia</i> Frecuente: <i>neutropenia febril</i>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes: <i>diarreas, disfagias, náuseas, vómitos</i>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente: <i>fiebre</i> Frecuente: <i>escalofríos</i> Poco frecuentes: <i>reacciones asociadas a la perfusión (RAP)*</i>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes: <i>aumento de transaminasas*</i> Poco frecuentes: <i>daño hepatocelular, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática*</i> No conocida: <i>hiperbilirrubinemia</i>
<i>Trastornos del Sistema inmunológico</i>	Frecuentes: <i>enfermedad sérica*, síndrome de liberación de citoquinas (SLC)*, reacción anafiláctica</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Muy frecuentes: <i>infección (que incluye reactivación de la infección)</i> Frecuentes: <i>sepsis</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes: <i>mialgia</i>
<i>Tumores benignos, malignos y no especificadas (incluso quistes y pólipos)</i>	Frecuentes: <i>tumor maligno, linfoma (que pueden ser mediados por virus), tumores malignos (tumores sólidos)</i> Poco frecuentes: <i>trastornos linfoproliferativos</i>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes: <i>disnea</i>
<i>Trastornos de la piel y del y tejido subcutáneo</i>	Frecuentes: <i>prurito, erupciones cutáneas</i>
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuente: <i>hipotensión</i>



**= ver a continuación*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se pueden producir RAP tras la administración de Timoglobulina y esto puede ocurrir desde la primera o segunda perfusión durante un ciclo de tratamiento con Timoglobulina. Las manifestaciones clínicas de RAP pueden incluir algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupciones cutáneas, urticaria y/o cefalea. Las RAP producto de la Timoglobulina suelen ser leves y transitorias, se tratan disminuyendo la velocidad de perfusión y/o con medicamentos (ver sección 3.4). Se han notificado reacciones anafilácticas graves y, en casos muy raros, de evolución mortal (ver sección 3.4). Estos decesos se produjeron en pacientes que no recibieron adrenalina durante el episodio.

Se ha informado de RAP compatibles con SLC (ver sección 3.4). Rara vez se reportan casos de SLC grave y susceptible de poner en riesgo el pronóstico vital. Desde la comercialización, se han asociado casos severos de SLC con una disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

Desde la comercialización, se han notificado reacciones tales como fiebre, erupciones cutáneas, urticaria, artralgia y/o mialgia, que indican una posible enfermedad sérica. La enfermedad sérica suele producirse entre 5 y 15 días después de comenzar el tratamiento con Timoglobulina. Normalmente, los síntomas desaparecen espontáneamente o disminuyen rápidamente con corticoterapia.

Afecciones hepatobiliares

También se han notificado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas sin signos o síntomas clínicos durante la administración de Timoglobulina.

Se han notificados casos de insuficiencia hepática tras una hepatitis alérgica y una reactivación de la hepatitis en pacientes con factores de confusión una enfermedad hematológica y/o trasplante de células madre.

Reacciones adversas debido a la inmunosupresión

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones, neutropenia febril y septicemia después de administrar Timoglobulina en asociación con varios inmunosupresores (ver sección 3.4). En raras ocasiones estas infecciones han sido mortales. Se ha informado de tumores malignos, incluyendo entre otros, síndromes linfoproliferativos (LPT) y otros linfomas (que pueden ser de origen viral), así como tumores sólidos (ver sección 3.4). Estos efectos secundarios siempre se han observado en



caso de asociaciones de varios inmunosupresores. En algunas ocasiones, estos episodios no deseados pueden resultar fatales.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 3.4.

Población pediátrica

Los datos disponibles en la actualidad son escasos. Éstos indican que el perfil de tolerancia de la Timoglobulina en pacientes pediátricos no es fundamentalmente diferente del observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Una sobredosis accidental podría provocar leucopenia (incluyendo linfocitopenia y neutropenia) y trombocitopenia. Estos efectos son reversibles después de ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 3.2). No hay ningún antídoto.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA04.

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

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

La Timoglobulina reconoce la mayoría de las moléculas involucradas en la cascada de activación de linfocitos T durante el rechazo de un trasplante, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR y HLA clase I.

Los linfocitos T se eliminan de la circulación mediante la lisis dependiente del complemento y también mediante un mecanismo de opsonización Fc-dependiente poniendo en juego el sistema de células monocitos y fagocitos.



Aparte del efecto de depleción de linfocitos T, la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos provoca otras funciones de los linfocitos relacionados con la actividad inmunosupresora.

In vitro, en una concentración de orden de 0,1 mg/ml, la Timoglobulina activa los linfocitos T y estimula su proliferación (de la misma manera para ambas subpoblaciones CD4⁺ y CD8⁺) con síntesis de IL-2 y de IFN-gama y la expresión de CD25. En esta actividad mitogénica interviene principalmente la vía CD2. En mayores concentraciones, la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos inhibe las respuestas proliferativas de los linfocitos a otros mitógenos, con un bloqueo postranscripcional de la síntesis del INF-gama y CD25, pero sin que se reduzca la secreción de IL-2.

In vitro, la Timoglobulina no activa las células B.

El bajo riesgo de desarrollo de linfomas de las células B observado en pacientes tratados con Timoglobulina puede explicarse por los siguientes mecanismos:

- Ausencia de activación de linfocitos B, con resultado la no diferenciación de los plasmocitos.
- Actividad antiproliferativa respecto de los linfocitos B y determinadas líneas de células linfoblastoides.

En un contexto de inmunosupresión y trasplante, los pacientes tratados con inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos experimentan linfopenia profunda (definida como una depleción superior a 50% en comparación con el valor inicial) desde el primer día después de iniciar el tratamiento. Esta linfopenia persiste a lo largo del tratamiento y después del mismo. En promedio, aproximadamente un 40% de los pacientes recupera más del 50% del recuento inicial de linfocitos a los 3 meses.

Con la vigilancia de las subpoblaciones de linfocitos (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 y CD25) se ha confirmado la amplia gama de especificidades de la Timoglobulina sobre los linfocitos T. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento, el número absoluto de todas las subpoblaciones excepto los linfocitos B y los monocitos, muestra una marcada depleción (más del 85 % para los CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 y CD57).

Al principio del tratamiento, los monocitos sufren una depleción menos amplia. Los linfocitos B casi no se ven afectados. La mayoría de las subpoblaciones recupera más del 50% de su valor inicial antes de que termine el segundo mes. La depleción de linfocitos CD4 persiste mucho tiempo y a los 6 meses aún se observa, teniendo como resultado la inversión de la proporción CD4/CD8.



Población pediátrica

Se han publicado múltiples informes sobre el uso de Timoglobulina en niños. Estos informes reflejan la amplia experiencia clínica con este producto en pacientes pediátricos y sugieren que los perfiles de tolerancia y eficacia en pacientes pediátricos no son fundamentalmente diferentes a los observados en adultos.

Sin embargo, no hay un consenso claro sobre la dosis en pacientes pediátricos. Al igual que en adultos, la posología en pacientes pediátricos depende de la indicación, el modo de administración y la asociación con otros agentes inmunosupresores. Estos elementos deben ser considerados por los médicos para decidir la dosis adecuada en pacientes pediátricos.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la primera perfusión de 1,25 mg/kg de Timoglobulina (en trasplantes de riñón), los niveles séricos de IgG de conejo varían entre 10 y 40 microgramos/ml. Los niveles séricos disminuyen de manera constante hasta la siguiente perfusión, con una semivida de eliminación calculada de 2-3 días.

Las concentraciones mínimas de IgG de conejo aumentan progresivamente hasta alcanzar de 20 a 170 microgramos/ml al final de un tratamiento de 11 días. Posteriormente se observa una reducción progresiva después de suspender la administración de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos. Sin embargo, la IgG de conejo sigue siendo detectable en un 80% de los pacientes a los 2 meses.

Se observa una inmunización significativa contra la IgG de conejo en un 40% de los pacientes aproximadamente. En la mayoría de los casos, la inmunización se desarrolla durante los primeros 15 días después del inicio del tratamiento. Los pacientes que presentan inmunización muestran una disminución más rápida de las concentraciones mínimas de IgG de conejo.

Sin embargo, esta inmunización no excluye sistemáticamente un segundo periodo de tratamiento con Timoglobulina como demuestra, por ejemplo, el hecho de que cuando se utiliza en el tratamiento del rechazo del injerto renal agudo en pacientes que anteriormente habían recibido globulinas antitimocíticas de conejo como profilaxis, se observa una inversión completa (total desaparición de IgG) en aproximadamente el 70% de los pacientes, comparado con el 80% de los pacientes que muestran inversión completa tras recibir Timoglobulina por primera vez.



4.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos no clínicos de los estudios de toxicidad por administraciones únicas y reiteradas no muestran toxicidad específica de Timoglobulina.

No se han realizado estudios de mutagénesis, reproducción o genotoxicidad con Timoglobulina.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina, Cloruro de sodio, Manitol.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Según un único estudio de compatibilidad, la asociación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una solución de perfusión de glucosa generó precipitados y no está recomendada.

En ausencia de otros estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, con excepción de los mencionados en la sección 5.6.

5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

Se recomienda usarlo inmediatamente después de la reconstitución y dilución desde el punto de vista microbiológico.

Sin embargo, se demostró la estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8°C.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 5.3.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Timoglobulina 25mg, polvo para solución para perfusión se presenta en forma de polvo para solución para diluir para perfusión (en frasco /25 mg.). Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro tapón de clorobutilo color gris y sello de seguridad de aluminio con tapa flip off de polipropileno.

TIMOGLOBULINA 25mg, polvo para solución para perfusión viene en un frasco de vidrio que contiene un polvo blanco-crema. Antes de su uso, este polvo se disuelve en 5 ml de agua para preparación inyectable.



5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

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

La reconstitución se debe realizar según las reglas de buenas prácticas especialmente para el cumplimiento de la asepsia.

La solución es transparente o ligeramente opalescente. Proceder a una verificación visual del producto para asegurarse que no presente partículas o coloración anormal. Si quedan algunas partículas, continuar agitando el frasco con cuidado hasta que las partículas desaparezcan.

Si las partículas permanecen, deseche el frasco. Se recomienda usar inmediatamente el producto reconstituido. Cada frasco es para un solo uso exclusivamente. Dependiendo de la dosis diaria, podría ser necesario reconstituir varios frascos de polvo de Timoglobulina. Determinar el número de frascos a utilizar y redondearlo hasta el número de frascos inmediatamente superior. Para evitar la administración accidental de partículas derivadas de la reconstitución, se recomienda utilizar un filtro en línea de 0,22 micrómetros durante la administración de Timoglobulina. La dosis diaria se diluye en una solución de perfusión (cloruro de sodio de 9 mg/ml (al 0,9%) o glucosa a un 5%) para obtener un volumen de perfusión total de 50 a 500 ml (normalmente 50 ml/frasco).

El producto se debe administrar el mismo día.

Cualquier producto no utilizado o cualquier desecho se debe eliminar de acuerdo con la normativa vigente.

6 REFERENCIA

ANSM - Francia

Actualizado: 15/09/2023

Sanofi B.V.

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 3.0

julio2024