

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TIMOGLOBULINA® 25 mg

INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS  
Polvo para solución a perfundir

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Para la reconstitución de 1 dosis:

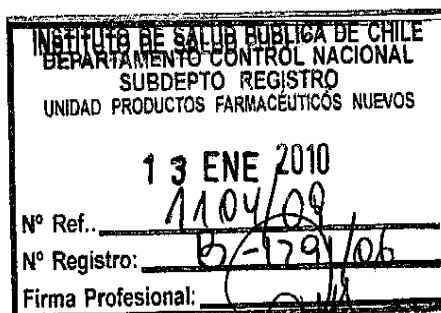
Frasco ampolla de polvo:

|   |       |
|---|-------|
| Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos | 25 mg |
| Glicina   | 50 mg |
| Cloruro de sodio                                | 10 mg |
| Manitol   | 50 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor

DESCRIPCIÓN



TIMOGLOBULINA es una solución inyectable de inmunoglobulinas  $\ominus$  de conejo antitimocitos humanos purificadas que presentan una elevada actividad linfocitaria, obtenida luego de hiperinmunización de conejos con timocitos humanos.

Un frasco de TIMOGLOBULINA contiene 25 mg de inmunoglobulina  $\ominus$  de conejo antitimocitos humanos purificadas liofilizadas, a reconstituir. Luego de la reconstitución del contenido del frasco con el contenido del frasco de solvente (agua para inyectables), la concentración es de 5 mg por mililitro.

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Agentes Inmunosupresores  
(L04AA04 inmunoglobulina antitimocitos)

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### Acción farmacológica

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, CD18a, CD25, HLA-DR y HLA clase 1.

Los linfocitos T son eliminados de la circulación mediante lisis dependiente del complemento, y más aún, por un mecanismo de opsonización Fc-dependiente, a través del sistema de células monocito-fagocitarias.

- La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos, además de su efecto de depleción de linfocito T, estimula otras respuestas de la función linfocitaria relacionados con su actividad inmunosupresora.

*In-vitro*, en una concentración del orden de 0,1 mg/ml, TIMOGLOBULINA activa los linfocitos T y estimula su proliferación (así como las dos subpoblaciones CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>) 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 post-transcripcional de IFN-gamma y síntesis de CD25, pero sin reducción de la secreción de IL-2.

- TIMOGLOBULINA no activa los linfocitos B *in-vitro*.

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 células B, por lo cual no se diferencian en plasmocitos;
  - Actividad antiproliferativa frente a los linfocitos B y algunas cepas de células linfoblastoides.
- Durante la inmunosupresión en trasplantes de órganos, 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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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 tres meses).

- El monitoreo de subpoblaciones linfocitarias (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD25) confirma el amplio espectro de especificidades de TIMOGLOBULINA frente a linfocitos T. Durante las tres 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, 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 se recuperan más del 50% de su valor inicial antes del segundo mes. La depleción de linfocitos CD4 persiste durante mucho tiempo, y es posible observarla todavía a los 6 meses, lo que interviene el índice CD4/CD8.

- Los estudios clínicos retrospectivos han aportado elementos muy a favor de la disminución del riesgo de GVH aguda. Sin embargo no se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la supervivencia de los pacientes.

#### Propiedades farmacocinéticas

Después de una primera perfusión de 1,25mg/Kg de TIMOGLOBULINA (en el caso de trasplante renal), los niveles séricos de IgG de conejo varían entre 10 y 40 µg/mL. Los niveles séricos disminuyen en forma constante hasta la siguiente perfusión, 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 frente la IgG de conejo alrededor del 40% de los pacientes. En la mayoría de los casos esta inmunización se produce durante los 15 primeros días tras el inicio del tratamiento. Los pacientes que presentan inmunización igualmente muestran una disminución más rápida de las concentraciones mínimas de IgG de conejo.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad por administración única y repetida no han demostrado toxicidad específica de TIMOGLOBULINA.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

No se han realizado estudios de mutagenicidad, reproducción o genotoxicidad con TIMOGLOBULINA.

## POSOLOGÍA Y 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 reducir progresivamente la dosis.

- Inmunosupresión en trasplante:
  - Prevención del rechazo agudo de injertos:  
1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días tras el trasplante de riñón, páncreas, hígado, y durante 2 a 5 días después del trasplante de corazón, es decir, 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 injerto:  
1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, es decir, una dosis acumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.
- Aplasia medular:
  - 2,5 a 3,5 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, es decir, una dosis acumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg. La indicación en la aplasia medular no se ha establecido con ensayos clínicos controlados realizados con esta especialidad.
- Prevención de la enfermedad injerto contra el huésped aguda y crónica:
  - En caso de trasplante de injertos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) procedentes de donantes emparentados no HLA idénticos o de donantes no emparentados HLA idénticos, en pacientes adultos se recomienda administrar TIMOGLOBULINA como tratamiento preliminar a razón de 2,5 mg/kg/día desde el día -4 hasta el día -2 o -1, es decir, una dosis acumulativa de 7,5 a 10 mg/kg.
  - Tratamiento de la enfermedad injerto contra el 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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## MODO DE ADMINISTRACIÓN

TIMOGLOBULINA se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Las dosis diarias necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos deben administrarse antes de la perfusión de TIMOGLOBULINA.

TIMOGLOBULINA se administra por perfusión después de diluirla en una solución isotónica de cloruro sódico al 0,9 % o de glucosa al 5 %.

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

### Instrucciones de uso y manipulación

#### ~~Reconstrucción~~ **Reconstitución** de la solución

- Reconstituir el polvo con agua estéril para inyección.
- Diluir la dosis diaria con una solución isotónica de diluyente (solución de cloruro sódico al 0,9 % o de glucosa al 5 %) para obtener un volumen total de perfusión entre 50 y 500 ml (normalmente 50 ml/vial).

## CONTRAINDICACIONES

- Infecciones agudas en las que esté contraindicada cualquier inmunosupresión complementaria.
- Alergia conocida a las proteínas de conejo o a uno de los componentes de la preparación.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos debe utilizarse siempre bajo estricta supervisión médica hospitalaria.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe respetarse siempre la velocidad de perfusión recomendada en el apartado "Posología y modo de administración". Los pacientes deben ser cuidadosamente observados durante la perfusión. Debido al riesgo de reacciones de tipo enfermedad del suero, deberán tomarse precauciones especiales en los pacientes que hayan recibido anteriormente inmunoglobulinas de conejo.

En caso de aparición de reacciones adversas no deseadas, debe disminuirse la velocidad de la perfusión o bien interrumpirla hasta que desaparezcan los síntomas.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

En caso de producirse una reacción alérgica generalizada, debe interrumpirse de manera inmediata y permanente la administración. En caso de shock (malestar agudo con disminución brusca de la tensión arterial), se instaurará el tratamiento adecuado para shock.

El monitoreo del recuento y de la fórmula sanguínea debe continuarse durante dos semanas después de la interrupción del tratamiento. Debe observarse cuidadosamente el recuento de plaquetas en los pacientes que presentan trombocitopenia relativa inicial ( $<150 \times 10^9$  plaquetas/L) y especialmente en los pacientes de trasplante cardíaco.

En caso de trasplante de órgano:

- debe considerarse una reducción de la posología cuando el recuento de plaquetas sea  $<80 \times 10^9$  plaquetas/L, o cuando el recuento de leucocitos sea  $< 2,5 \times 10^9$  células/L;
- si aparece trombocitopenia ( $<50 \times 10^9$  células/L) o leucopenia ( $<1,5 \times 10^9$  células/L) grave y persistente, deberá interrumpirse el tratamiento.

En los protocolos de acondicionamiento, el riesgo infeccioso está claramente incrementado. El riesgo de recaída de la enfermedad maligna inicial aumenta. Por tanto, hay que tener en cuenta estos elementos.

En la aplasia medular, el tratamiento inmunosupresor aumenta el riesgo de infección (especialmente fúngica) aparte del de la misma aplasia.

Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos.

Interacciones medicamentosas

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

- Ciclosporina, tacrolimus; micofenolato mofetil: riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Vacunas vivas atenuadas: riesgo de enfermedad vacunal generalizada, eventualmente mortal. Este riesgo es mayor en los sujetos ya inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente (aplasia medular).
- TIMOGLOBULINA puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionen con otras inmunoglobulinas de conejo.

Interacciones con pruebas de laboratorio

- TIMOGLOBULINA puede interferir en los ensayos ELISA que utilizan anticuerpos de conejo, durante un periodo de dos meses.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad, reproducción o genotoxicidad con TIMOGLOBULINA.

## Embarazo y lactancia

No se ha establecido la inocuidad de TIMOGLOBULINA durante el embarazo o la lactancia.

Por consiguiente, no debe prescribirse TIMOGLOBULINA durante la lactancia o el embarazo, salvo en caso de necesidad absoluta.

## Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros productos o medicamentos.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas durante y después de una perfusión de TIMOGLOBULINA son las siguientes:

- reacciones adversas sistémicas que pueden manifestarse en forma de escalofríos, fiebre, hipotensión, taquicardia, vómitos y disnea. También se han observado reacciones adversas locales, como dolor en el lugar de perfusión y tromboflebitis periférica;
- algunas reacciones alérgicas retardadas como enfermedad del suero (fiebre, prurito, erupción cutánea asociados a dolores articulares o dolores musculares), pueden aparecer entre 7 y 15 días después del inicio del tratamiento. Las reacciones alérgicas graves inmediatas son excepcionales;
- las reacciones adversas más frecuentes y más graves se producen después de la primera perfusión. El mecanismo de algunas de estas reacciones está asociado probablemente con una liberación de citoquinas. La medicación previa con corticoides y antihistamínicos, la disminución de la velocidad de perfusión o la utilización de un volumen mayor de un solvente (solución isotónica de cloruro sódico al 0,9 % o de glucosa al 5 %) pueden reducir la incidencia y la gravedad de algunas reacciones adversas;
- durante y después del tratamiento con inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se han notificado efectos adversos asociados a la presencia de anticuerpos que inducen reacciones cruzadas, como neutropenia y trombopenia.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

El mecanismo de estos efectos incluye la presencia de reacciones cruzadas de los anticuerpos con polinucleares neutrófilos o plaquetas. El monitoreo de recuento de leucocitos y plaquetas permite reducir su gravedad y su frecuencia;

- durante y después del tratamiento con inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se han notificado efectos adversos asociados a una inmunosupresión excesiva, entre los cuales se encuentran las complicaciones infecciosas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), algunos fenómenos neoplásicos malignos (particularmente síndrome linfoproliferativo). Es importante tener en cuenta que los tratamientos inmunosupresores asociados o administrados anteriormente pueden influir en la situación presente de la inmunosupresión excesiva.
- En los protocolos de acondicionamiento, el riesgo infeccioso relacionado con la administración de TIMOGLOBULINA está claramente incrementado.

## SOBREDOSIS

Una sobredosis accidental (>5mg/Kg/día) puede producir leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento prolongado con inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos, prolongado durante más de tres semanas, puede producir infecciones graves y aumentar el riesgo de linfoma.

## PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla de polvo (25 mg)

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a una temperatura comprendida entre +2°C y +8°C. No congelar. Luego de la reconstitución se recomienda su uso inmediato. ~~No obstante, se ha demostrado que el producto es estable durante 24 horas a una temperatura de +20°C.~~

## PERIODO DE VIDA ÚTIL

Se debe usar antes de la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

Importado por Laboratorio Sanofi Pasteur S.A.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**