

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. TIMOGLOBULINA 5 mg/ml, polvo para solución para perfusión. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Un vial contiene 25 mg de inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos. Después de la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 5 mg/ml de inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos (concentrado). Excipientes con efecto conocido: Cada vial de 10 ml contiene 0,171 mmol de sodio que son 4 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA. Polvo para solución para perfusión. Timoglobulina es un polvo liofilizado de color blanco-crema. 4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 **Indicaciones terapéuticas.** Prevención y tratamiento de episodios de rechazo en trasplante renal. Profilaxis de episodios de rechazo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donantes no emparentados. Tratamiento inmunosupresor de la anemia aplásica grave en pacientes no respondedores a tratamiento previo inmunosupresor con inmunoglobulina antitímocítica equina. 4.2 **Posología y forma de administración.** Posología. La posología depende de la indicación, del régimen de administración y de la posible combinación con otros inmunosupresores. Se podrían usar las siguientes recomendaciones posológicas como referencia. **Inmunosupresión en trasplantes.** • **Prevención de los episodios de rechazo en trasplante renal.** 1 a 1,5 mg/kg/día durante 3 a 9 días desde el trasplante renal, correspondiendo a una dosis total acumulada de 3 a 13,5 mg/kg. • **Tratamiento de los episodios de rechazo en trasplante renal.** 1,5 mg/kg/día durante 7 a 14 días, correspondiendo a una dosis total acumulada de 10,5 a 21 mg/kg. **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.** 2,5 mg/kg/día desde el día -4 al -2 o -1 previos al trasplante, correspondiente a una dosis acumulada de 7,5 a 10 mg/kg. **Tratamiento inmunosupresor de la anemia aplásica grave.** 3,75 mg/kg/día durante 5 días consecutivos con premedicación con esteroides en dosis bajas. Se debe administrar ciclosporina en combinación con Timoglobulina, en una dosis de 5 mg/kg/día, durante 4 a 6 meses, reduciéndola gradualmente en los pacientes que respondan. **Ajustes de la dosis.** 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 forman parte de la enfermedad subyacente o no están asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de la dosis: • Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³; • Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia grave y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³). **Poblaciones especiales. Población pediátrica.** Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8 y 5.1 pero no puede realizarse una recomendación posológica. La información disponible indica que los pacientes pediátricos no requieren una posología diferente a la de los pacientes adultos. **Forma de administración.** La inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos se suele administrar en el contexto de un régimen terapéutico que combine varios inmunosupresores. Administre la dosis de corticosteroides intravenosos y antihistamínicos que sea necesaria antes de infundir la inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Se perfunde lentamente en una vena grande y se ajusta la velocidad de perfusión para que la duración total de la perfusión sea de al menos 4 horas. Para la reconstitución y dilución, ver sección 6.6. 4.3 **Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Infecciones agudas o crónicas activas, para las cuales estaría contraindicada cualquier inmunosupresión adicional. 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Trazabilidad. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Enfermedades hepáticas. Timoglobulina se debe administrar con especial precaución en pacientes con enfermedades hepáticas ya que se pueden agravar trastornos hepáticos pre-existentes. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de trombocitos y los parámetros de la coagulación.** Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión médica en un hospital, y es preciso controlar cuidadosamente a los pacientes durante las perfusiones, sobre todo aquellos con algún síntoma de shock anafiláctico. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante la perfusión y durante un periodo de tiempo tras la perfusión hasta que el paciente se encuentre estable. El cumplimiento con la dosis recomendada y el tiempo de perfusión puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones asociadas a la perfusión (RAPs). Asimismo, la reducción de la velocidad de perfusión puede minimizar muchas de estas reacciones adversas. La premedicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o antihistamínicos puede reducir la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Se debe disponer, con acceso inmediato, a las medidas de soporte necesarias en caso de que se produzca una reacción anafiláctica con riesgo para la vida. Antes de la administración de Timoglobulina es aconsejable comprobar si el paciente es alérgico a las proteínas de conejo. **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 síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave. En muy raros casos, se ha notificado anafilaxia mortal (ver sección 4.8). Si se produce una reacción anafiláctica, hay que finalizar 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 graves y agudas asociadas a la infusión son coherentes 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 graves y/o la muerte (ver "Precauciones" y sección 4.8). **Infección.** Timoglobulina se usa de forma rutinaria en combinación con otros inmunosupresores. Se han notificado infecciones (bacterianas, micóticas, víricas y protozoicas), reactivación de infecciones (especialmente el citomegalovirus [CMV]) y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En raros casos, estas infecciones han sido mortales. **Precauciones. Generales.** La dosificación adecuada de Timoglobulina difiere de la de otros productos con globulinas antitímocíticas (GAT), ya que la composición y las concentraciones de proteínas varían en función de la fuente de GAT que se use. Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado para asegurarse de que la dosis prescrita sea adecuada para el producto con GAT que se administre. Cumplir estrictamente con la posología recomendada y el tiempo de infusión podría disminuir la incidencia e intensidad de las reacciones asociadas a la infusión. Además, al disminuir la velocidad de infusión se podrían reducir muchas de dichas reacciones. La premedicación con antipiréticos, corticosteroides y/o antihistamínicos podría reducir tanto la incidencia como la intensidad de estas reacciones adversas. Las rápidas velocidades de infusión se han asociado a comunicaciones de reacciones adversas coherentes 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 forman parte de la enfermedad subyacente o no están asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren reducciones de la dosis (ver sección 4.2). Hay que controlar los recuentos de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con Timoglobulina y después del mismo. Los pacientes con anemia aplásica con neutropenia grave requieren una monitorización muy cuidadosa, profilaxis adecuada y tratamiento de la fiebre o infecciones, así como un adecuado tratamiento de soporte con transfusiones de concentrados de plaquetas. **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. **Neoplasia maligna.** El uso de inmunosupresores, incluido Timoglobulina, podría aumentar la incidencia de neoplasias malignas, como el linfoma o trastornos linfoproliferativos (que pueden ser originados por virus). Algunas veces estos casos se han asociado a mortalidad (ver sección 4.8). **Riesgo de transmisión de agentes infecciosos.** En el proceso de fabricación de Timoglobulina se emplean componentes de la sangre humana (hematíes tratados con formaldehído), así como las células tímicas. Las medidas estándar para prevenir infecciones por el uso de medicamentos preparados con componentes de la sangre humana incluyen la selección de donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y las mezclas de plasma, y la inclusión de pasos eficaces en la fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con componentes de la sangre humana, no se puede excluir totalmente la posibilidad de que se transmitan agentes infecciosos. Este riesgo también afecta a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes. Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC y para virus no encapsulados como VHA y parvovirus B19. Es muy recomendable que cada vez que se administre Timoglobulina a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento para mantener el vínculo entre el paciente y el lote del medicamento. **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. La vía de administración recomendada para Timoglobulina es la infusión intravenosa utilizando una vena con mucho flujo; sin embargo, se podría administrar a través de una vena periférica. Cuando Timoglobulina se administra a través de una vena periférica, el uso concomitante de heparina e hidrocortisona en una solución para infusión de 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%) inyectable podría reducir las posibilidades de tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda. Se ha observado que se produce precipitación con la combinación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una solución para infusión con glucosa, y no se

recomienda (ver sección 6.2). **Vacunaciones.** No se ha estudiado la seguridad de la vacunación con vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos después del tratamiento con Timoglobulina. Por lo tanto, no se recomienda vacunar con vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos a pacientes que hayan recibido Timoglobulina recientemente (ver sección 4.5). **Timoglobulina contiene sodio.** Este medicamento contiene 4 mg de sodio por vial equivalente a 0,2% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - La administración combinada con otras sustancias inmunosupresoras durante el proceso de trasplante intensifica el efecto inmunosupresor, lo que podría ser deseable. No obstante, podría incrementarse el riesgo de sufrir una infección. La combinación con ciclosporina A podría intensificar el efecto inmunosupresor. - No se ha estudiado la seguridad de la vacunación con vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos después del tratamiento con Timoglobulina. Por lo tanto, no se recomienda vacunar con vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos a pacientes que hayan recibido Timoglobulina recientemente. - Si se administran vacunas inactivadas (p. ej.: contra la rabia o la viruela), es posible que no se observe ninguna respuesta inmunológica debido a la inmunosupresión. Por lo tanto, se debe determinar el nivel de anticuerpos 4-5 semanas después de la vacunación. No se debe administrar sangre ni hemoderivados junto con Timoglobulina. La inmunoglobulina de conejo antitímocitos humanos podría provocar la formación de anticuerpos que reaccionen con otras inmunoglobulinas de conejo. No se ha demostrado que Timoglobulina interfiera en ninguna prueba de laboratorio clínico rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir en los inmunoanálisis con anticuerpos de conejo y con las pruebas de citotoxicidad cruzadas o de panel de anticuerpos reactivos. Timoglobulina puede interferir con las técnicas ELISA. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Fertilidad. No se han realizado estudios para la reproducción en animales con Timoglobulina. Se desconoce si Timoglobulina puede afectar a la capacidad reproductiva. Embarazo. No se han realizado estudios para la reproducción en animales con Timoglobulina. Se desconoce si Timoglobulina puede causar daño fetal. Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. No se ha estudiado Timoglobulina durante el parto. Lactancia. No se ha estudiado Timoglobulina en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si Timoglobulina se excreta en la leche materna. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Timoglobulina. **4.7 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, especialmente el SLC, se recomienda que los pacientes no conduzcan ni utilicen máquinas durante el tratamiento con Timoglobulina. **4.8 Reacciones adversas.** A continuación se detallan las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. **La frecuencia de reacciones adversas se define utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** Las reacciones adversas del estudio Multicéntrico Francés de vigilancia poscomercialización se incluyen también en la siguiente tabla. Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de trasplante franceses participaron en el estudio multicéntrico francés de vigilancia poscomercialización (00PTF0). Un total de 240 pacientes participaron en este estudio de cohortes prospectivo y de un solo brazo. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Reacciones adversas que se consideran relacionadas con Timoglobulina identificadas en ensayos clínicos y poscomercialización	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	Muy frecuentes: <u>linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia</u> Frecuente: <u>neutropenia febril</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Frecuentes: <u>diarrea, disfagia, náuseas, vómitos</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Muy frecuente: <u>fiebre</u> Frecuente: <u>escalofríos</u> Poco frecuentes: <u>reacciones asociadas a la perfusión (reacciones asociadas a la perfusión (RAPs))*</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Frecuentes: <u>aumento de transaminasas*</u> Poco frecuentes: <u>daño hepatocelular, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática*</u> No conocida: <u>hiperbilirrubinemia</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	Poco frecuentes: <u>enfermedad del suero*, síndrome de liberación de citoquinas (SLC)*, reacción anafiláctica</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Muy frecuentes: <u>infección (que incluye reactivación de la infección)</u> Frecuentes: <u>sepsis</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	Frecuentes: <u>mialgia</u>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</u>	Frecuentes: <u>cáncer, linfomas (que pueden ser mediados por virus), neoplasmas malignos (tumores sólidos)</u> Poco frecuentes: <u>trastornos linfoproliferativos</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	Frecuentes: <u>disnea</u>
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	Frecuentes: <u>prurito, rash</u>
<u>Trastorno vascular</u>	Frecuente: <u>hipotensión</u>

*= ver a continuación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Se pueden producir reacciones asociadas a la perfusión (RAPs) tras la administración de Timoglobulina y ocurrir tras la primera o segunda dosis del medicamento. Las manifestaciones clínicas de las (RAPs) han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, rash, urticaria y/o cefalea. Las RAPs de Timoglobulina suelen ser leves y transitorias, y se tratan disminuyendo la velocidad de infusión y/o administrando medicación. Se han notificado reacciones anafilácticas graves y, en casos muy raros, mortales (ver sección 4.4). Estos casos mortales se produjeron en pacientes que no recibieron adrenalina durante la reacción. Se ha informado de reacciones asociadas a la infusión, coherentes con SLC (ver sección 4.4). Se han notificado casos raros de SLC grave y potencialmente mortal. Los informes posteriores a la comercialización de casos de SLC grave 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, urticaria, 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. **Trastornos 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 secundaria a hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplante de células madre como factores de confusión. 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, neutropenia febril y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En raras ocasiones estas infecciones han sido mortales (ver sección 4.4). En raros casos, se ha informado de neoplasias malignas, incluyendo no sólo trastornos linfoproliferativos (LPT) y otros linfomas (los cuales pueden ser ocasionados por virus), sino también tumores sólidos. Algunas veces estos casos van asociados a mortalidad (ver sección 4.4). Estas reacciones adversas siempre estuvieron asociadas a una combinación de varios inmunosupresores. Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4. **Población pediátrica.** Los datos disponibles en la actualidad son escasos. La información disponible indica que el perfil de seguridad de Timoglobulina en pacientes pediátricos no es fundamentalmente diferente al 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobre dosis. Una sobre dosis accidental podría provocar leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) y trombocitopenia. Estos efectos son reversibles después de ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2). No hay ningún antagonista.

6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes: Glicina, Cloruro sódico, Manitol. **6.2 Incompatibilidades.** No administrar junto con heparina e hidrocortisona en una solución para infusión con glucosa. Según un único estudio de compatibilidad, se ha observado que se produce precipitación con esta combinación de Timoglobulina. En ausencia de otros estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, especialmente soluciones de lípidos, en la misma infusión. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. Se recomienda usarlo inmediatamente después de la dilución para evitar la contaminación microbiana. Si no se utiliza de inmediato, el usuario es responsable de los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso antes de la administración y normalmente no se debería exceder de 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Reconstituya el polvo con 5 ml de agua estéril para inyección para obtener una solución que contenga 5 mg de proteína por ml. La solución es transparente o ligeramente opalescente. El producto reconstituido se debe inspeccionar visualmente por si presenta partículas o un cambio de color. Si quedan algunas partículas, siga girando el vial con cuidado hasta que no queden partículas visibles. Si sigue habiendo partículas, deseche el vial. Se recomienda usar inmediatamente el producto reconstituido. Cada vial es para un solo uso exclusivamente. Dependiendo de la dosis diaria, podría ser necesario reconstituir varios viales de polvo de Timoglobulina. Determine el número de viales a utilizar y redondéelo hasta el vial más cercano. Para evitar la administración accidental de partículas derivadas de la reconstitución, se recomienda administrar Timoglobulina mediante un filtro en línea de 0,22 µm. La dosis diaria se diluye en una solución para infusión (solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%) para inyección o un 5% de glucosa) para obtener un volumen de infusión total de entre 50 y 500 ml (normalmente 50 ml/vial). El producto se debe administrar el mismo día. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe, B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Países Bajos. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2021. **Representante Local:** sanofi-aventis, S.A. C/ Rosselló i Porcel, 21 08016 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Envase con 1 vial de polvo (CN 800425.6): PVP: 206,36 €. PVP IVA: 214,61 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Financiado por el SNS.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.

