

THYMOGLOBULINE
(imunoglobulina antitimócito)
Genzyme do Brasil Ltda.
Pó Liófilo Injetável
25 MG

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

THYMOGLOBULINE®
imunoglobulina antitímócito

APRESENTAÇÃO

Pó líofilo injetável: 1 frasco-ampola com 25 mg de imunoglobulina antitímócito.

USO INTRAVENOSO (veia de grande calibre e alto fluxo)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

THYMOGLOBULINE 25 mg

Cada frasco-ampola contém 25 mg de imunoglobulina antitímócito
(imunoglobulina de coelho antitímócitos humanos)

Excipientes: glicina, cloreto de sódio e manitol.

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Imunossupressão em transplante: prevenção e tratamento de rejeição de enxerto;
- Prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro, aguda e crônica, em caso de transplante de células tronco hematopoiéticas;
- Tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro, aguda córtico-resistente;
- Hematologia: tratamento da anemia aplástica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Imunossupressão em transplante - prevenção e tratamento de rejeição de enxerto:

Estudos clínicos sobre a eficácia e segurança das globulinas antitímócitos [ATGs] demonstraram que a sobrevivência do enxerto é prolongada nos pacientes que receberam tratamento de indução em comparação com aqueles que receberam tratamento triplo sem globulinas antitímócitos; os índices de rejeição foram mais baixos nos pacientes que receberam tratamento de indução com Thymoglobuline combinado com tratamento triplo em comparação com aqueles pacientes que receberam tratamento triplo isoladamente. A revisão dos estudos publicados realizada sobre a Thymoglobuline confirma sua eficácia na prevenção da rejeição do enxerto renal, cardíaco, pancreático e hepático. O efeito benéfico da Thymoglobuline, particularmente quando usada em protocolos imunossupressores sequenciais com introdução tardia de ciclosporina, foi evidenciado, na maioria dos casos, por uma diminuição da incidência e um atraso no início dos episódios agudos de rejeição precoce, e, algumas vezes por melhora na função do enxerto e índices de sobrevivência do enxerto. Quando comparada com outros agentes terapêuticos indutores de anticorpos, a Thymoglobuline produziu resultados de eficácia semelhantes ou superiores. No transplante renal, a Thymoglobuline foi capaz de reverter 80-95% das rejeições do enxerto, comprovada por biópsia, incluindo rejeições muito graves resistentes a cursos de vários dias de esteróides em bolo considerados como sendo o principal tratamento anti-rejeição.

Um estudo randomizado comparando 55 pacientes tratados com Thymoglobuline (200 mg/dia nos dias 0, 1, 2, 4, 6 e 8 – 100 mg/dia se o peso for <50kg) em protocolo sequencial para aqueles tratados com ciclosporina (8mg/Kg/dia via oral) do dia 8 + esteróides mostrou que embora os episódios de rejeição em 6 meses tenham sido idênticos nos dois grupos (95% e 93%), a incidência de episódios de rejeição que ocorreram no primeiro mês foi mais baixa no grupo tratado com Thymoglobuline (36% versus 70%, $p<0,001$) e os pacientes no grupo da ciclosporina necessitaram imunossupressão adicional e apresentaram mais sintomas relacionados com nefrotoxicidade (34% versus 15%, $p<0,03$). [Banhegyi C., et al, 1991]. Em outro estudo foi avaliada a eficácia imunossupressora em transplantes em pacientes pediátricos. [Broyer M, et al. 1987] De 100 pacientes (2,5-18 anos de idade) que receberam um primeiro transplante renal de cadáver, aqueles que se mostraram intolerantes à globulina antitímócito equina foram tratados com Thymoglobuline (5 mg/kg/dia até 20kg de peso corporal e

acima desse, 2,5 mg/kg/dia durante 15-21 dias), em associação com AZA (azatioprina) e prednisona. No dia 30, as sobrevidas dos enxertos e dos pacientes variaram de 84-86% e 94-98%, respectivamente. Uma comparação direta da Thymoglobuline e OKT3 foi realizada em outro estudo incluindo 96 pacientes adultos submetidos a transplante de rim randomizados para receberem tratamento quádruplo de AZA, ciclosporina, esteroides e Thymoglobuline (1,25 mg/kg/dia) [n=50] ou OKT3 (5mg/dia) [n=46] durante 10 dias. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em termos de sobrevida do paciente ou do enxerto, na incidência de rejeição aguda (33% versus 20%), no número de episódios de rejeição aguda por paciente (0,9 versus 1,4) e início da primeira rejeição (dia 34 versus dia 23). Entretanto a incidência de necrose tubular aguda foi mais baixa no grupo tratado com Thymoglobuline (12% versus 26%, $p<0,05$). [Touraine JL, et al., 1989]. Em outro estudo 140 pacientes foram tratados com um esquema triplice contendo ciclosporina, esteroides e globulinas antitimócitos (5 infusões de 2mg/kg/dia em 9 dias no caso da Thymoglobuline não tratada por aquecimento) [n=68] ou OKT3 [n=72]. A incidência de rejeição em 3 meses (15% versus 19%), a estimativa de Kaplan Meier de pacientes livres de rejeição em 2 anos (85% versus 77%) bem como os índices de sobrevida do paciente e do enxerto em 3 anos (82% versus 85%, e 97% versus 98%) foram semelhantes nos dois grupos [Griffo J, et al. 1992]. A Thymoglobuline também foi comparada a outro anticorpo monoclonal (3B3.1) dirigido para o receptor da interleucina-2 humano. Neste estudo, 100 pacientes consecutivos receptores de primeiro enxerto renal, com idades entre 13 e 65 anos, foram randomizados para receberem tratamento sequencial constituído por AZA, esteroides e Thymoglobuline [dose de 1,5 mg/kg/dia, em seguida ajustada três vezes por semana para manter os níveis de linfócitos agrupados em forma de roseta com eritrócitos de carneiro (*E-rosettes*) abaixo de 10%] ou anticorpo monoclonal anti-IL-2R (10 mg/dia) por 14 dias. Nos dois grupos, a ciclosporina foi iniciada no dia 14. Os resultados mostraram boa eficácia da Thymoglobuline em termos de incidência de rejeições em 1 mês (11% vs 14%), em 3 meses (26% vs 31%), e sobrevida do enxerto e do paciente em um ano (96% and 85%) respectivamente. [Souillou JP, et al. 1990]. A incidência de episódios de rejeição não foi estatisticamente diferente nos 2 grupos nos dias 14, 30, 60 e 90 após transplante.

Uma revisão dos resultados de uma série de 320 pacientes confirmou a eficácia da Thymoglobuline em evitar episódios de rejeição de enxerto em transplante cardíaco. Os índices de sobrevida atingidos com o protocolo utilizando Thymoglobuline (6mg/kg/dia por 3 dias) em esquema sequencial com AZA, esteroides, ciclosporina iniciada quando as condições hemodinâmicas fossem satisfatórias, foram 78,9% em um ano e 76,6% em 5 anos [Cabrol C, et al, 1987]. Em uma outra revisão foram relatados os resultados de 996 transplantados (858 de coração, 110 de pulmão-coração e 28 de pulmão) tratados com Thymoglobuline como parte de um regime sequencial com AZA, esteróides e ciclosporina.. O índice de sobrevida calculado foi 68% em 9 anos [Nataf P, et al. 1992]

Um estudo controlado comparou a eficácia profilática da Thymoglobuline, OKT3 e ciclosporina em 144 pacientes submetidos a transplante de fígado. Os pacientes foram tratados com ciclosporina e esteroides (n=63) ou com um protocolo sequencial consistindo de AZA, esteroides e OKT3 (5mg/kg/dia por 10 dias) (n=32) ou esteroides e Thymoglobuline (2,5 mg/kg/dia por 10 dias) (n=49) sendo a ciclosporina iniciada no dia 8 nos dois grupos. Quando comparada tanto com OKT3 quanto com ciclosporina, a incidência de rejeição aguda do fígado foi significativamente reduzida no grupo tratado com Thymoglobuline (24% versus 44%, versus 67%, $p=0,001$ respectivamente). Embora não seja estatisticamente significativo, a incidência de episódios infecciosos também foi inferior e o índice de sobrevida do órgão foi superior no grupo tratado com Thymoglobuline [Steininger R, et al. 1991] Uma outra revisão incluindo 742 pacientes que foram tratados com Thymoglobuline por 10-14 dias, demonstrou que os índices de sobrevida calculados foram de 81% em 1 ano, 76% em 2 anos, e, 70% em 5 anos [Bismuth H, et al. 1992].

- **Prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro, aguda e crônica:**

A análise dos estudos clínicos envolvendo o total de mais de 200 pacientes demonstrou que Thymoglobuline foi efetiva para evitar a doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) aguda. Em um estudo utilizando a dose padrão de (2mg/Kg/dia, 10 mg/Kg dose total) e esquema de administração de Thymoglobuline começando do dia -5 ou -4 até o dia -1 antes do transplante em uma população pequena mas muito homogênea, a incidência de GVHD aguda grave ou fatal foi significativamente reduzida. [Russel N, 2002].

Um segundo estudo, usando dose de 2,1mg/Kg/ dia em uma mediana de 5 dias em uma população de pacientes heterogênea, demonstrou similarmente a redução de incidência de GVHD aguda grave ou fatal [Ringden O, and Remberger M, 2002].

Em condições que foram provavelmente menos ideais, a dose cumulativa de Thymoglobuline de 7,5 mg/kg foi ineficaz (3,75 mg/kg/diariamente, administrada nos dias 3 e 2). Com a dose total de 15 mg/kg, a GVHD aguda [GVHDA] permaneceu como problema apenas na minoria dos pacientes; cerca de 40% desenvolveu uma GVHDA e menos de 20% progrediu para um grau III - IV de GVHD aguda. A incidência dessas complicações foi estatisticamente mais baixa do que no grupo controle. Além disso, o benefício clínico foi considerável; em comparação com o grupo controle, o risco de GVHD aguda nos pacientes tratados com Thymoglobuline diminuiu em 30% a 50%.

A Thymoglobuline reduz significativamente o risco de GVHD crônica [GVHDc]. A incidência de GVHDc extensiva foi de 37% nos pacientes tratados com 7,5 mg/kg de Thymoglobuline.

Em um estudo retrospectivo, a prevenção de GVHD crônica com Thymoglobuline resultou uma média do índice de Karnofsky maior em 100 dias e em 1 e 2 anos após transplante comparado com grupo controle. [Bacigalupo A, 2002]

Hematologia: tratamento da anemia aplástica:

Os dados clínicos obtidos prospectivamente por um grupo multicêntrico mostraram que o emprego da Thymoglobuline (3,5 mg/kg/dia, do dia 1 ao dia 5) foi seguro, a curto e longo prazo (mediana de acompanhamento foi até 30 meses), e eficaz em 30 pacientes pediátricos e adultos, que não haviam respondido a um primeiro curso de tratamento com Lymphoglobuline, ciclosporina e G-CSF (fator estimulante de colônia de granulócitos). Em combinação com ciclosporina e em 24/30 pacientes, com G-CSF, o tratamento com Thymoglobuline resultou em uma resposta definitiva em mais de 75% dos casos e um índice de sobrevida de 90%, com a média de acompanhamento de 2,5 anos. Esses resultados são comparáveis àqueles obtidos após administração de ATG equina, especialmente visto que esta população representa os pacientes com anemia aplástica grave que falharam em responder ao primeiro curso de tratamento com ATG equina. [Di Bona E, 1999].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

A imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos é um imunossupressor seletivo (agindo nos linfócitos T). O mecanismo de ação da imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos é o seguinte:

- A depleção linfocitária constitui provavelmente o principal mecanismo da imunossupressão induzida pela imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos.

Thymoglobuline reconhece a maioria das moléculas implicadas na cascata de ativação dos linfócitos T durante a rejeição do enxerto, tais como CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR e HLA de classe I. Os linfócitos T são eliminados da circulação por uma lise que depende do complemento e ainda mais, por um mecanismo de opsonização Fc-dependente mediado pelo sistema de células monócito-fagocitárias.

- A imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos, além de seu efeito de depleção dos linfócitos T, provoca outras respostas funcionais linfocitárias ligadas a sua atividade imunossupressora.

In vitro, com uma concentração de aproximadamente 0,1 mg/mL, Thymoglobuline ativa os linfócitos T e estimula sua proliferação (da mesma forma para as duas sub-populações CD4⁺ e CD8⁺) com síntese de IL-2 e de IFN- γ , e expressão dos CD25. Esta atividade mitogênica envolve principalmente a via CD2. Com concentrações mais elevadas, a imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos inibe as respostas proliferativas linfocitárias com os outros mitógenos, com o bloqueio pós-transcricional da síntese de IFN- γ e dos CD25, porém sem diminuição da secreção de IL-2.

- Thymoglobuline in vitro não ativa os linfócitos B.

O risco pequeno de desenvolvimento de linfomas com células B, observado nos pacientes tratados com Thymoglobuline pode ser explicado pelos seguintes mecanismos:

- Ausência de ativação dos linfócitos B, tendo como consequência a não diferenciação dos plasmócitos;
- Atividade anti-proliferativa com relação aos linfócitos B e a certas linhagens de células linfoblastóides.
- No âmbito da imunossupressão em transplante, os pacientes tratados com a imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos apresentam uma linfopenia profunda (definida como uma depleção superior a 50 % com relação ao valor inicial), e isto a partir do primeiro dia que segue o início do tratamento. Esta linfopenia persiste durante todo o tratamento e posteriormente. Em média, aproximadamente 40 % dos pacientes recuperam mais de 50 % da contagem linfocitária inicial em 3 meses.
- A supervisão das sub-populações linfocitárias (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD25) confirma o amplo leque de especificidades de Thymoglobuline com relação aos linfócitos T. Durante as duas primeiras semanas de tratamento, o número absoluto de todas as sub-populações com exceção dos linfócitos B e dos monócitos, mostra uma depleção muito importante (mais de 85 % para os CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 e CD57).

No início do tratamento, os monócitos passam por uma depleção menor. Os linfócitos B quase não são afetados. A maioria das sub-populações recuperam mais de 50 % de seu valor inicial antes do fim do segundo mês. A depleção dos linfócitos CD4 persiste muito tempo e pode ainda ser observada 6 meses depois, tendo como resultado uma inversão da relação CD4/CD8.

- Os estudos clínicos retrospectivos trouxeram elementos muito favoráveis à diminuição do risco de GVHD agudo. Entretanto, não foi demonstrado nenhum efeito benéfico para a sobrevivência dos pacientes.

Propriedades farmacocinéticas:

Após uma primeira infusão de 1,25 mg/kg de Thymoglobuline (no transplantado renal), as taxas séricas de IgG de coelho variam entre 10 e 40 microgramas/mL. As taxas séricas diminuem de forma constante até a infusão seguinte, com uma meia-vida de eliminação estimada a 2-3 dias.

As concentrações mínimas de IgG de coelho aumentam progressivamente e alcançam 20 a 170 microgramas/mL até o fim de um tratamento de 11 dias. Uma queda progressiva é então observada até a interrupção da administração de imunoglobulina de coelho antitímócitos humanos. Entretanto, o IgG de coelho continua sendo detectável em 80 % dos pacientes dois meses depois.

Uma imunização significativa com relação à IgG de coelho é observada em aproximadamente 40 % dos pacientes. Na maioria dos casos, esta imunização ocorre durante os 15 primeiros dias após o início do tratamento. Os pacientes que apresentam uma imunização, mostram uma diminuição mais rápida das concentrações de IgG de coelho.

Dados de segurança pré-clínicos:

Dados de estudos não-clínicos revelaram nenhuma toxicidade especial para humanos, baseado em estudos convencionais de dose única ou repetida.

Nenhum estudo de mutagenicidade, reprodução ou genotoxicidade foi realizado com Thymoglobuline.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- Infecções agudas ativas ou crônicas que contraindiquem qualquer imunossupressão complementar;
- Alergia conhecida às proteínas do coelho ou a um dos componentes da preparação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A dose apropriada deste medicamento é diferente da dose das outras globulinas antitímócitos, pois a composição protéica e a concentração variam dependendo da fonte de globulina antitímócito utilizada. Os médicos devem redobrar o cuidado para assegurar que a dose prescrita é apropriada à globulina antitímócito a ser administrada.

Thymoglobuline deve sempre ser utilizada sob rigorosa supervisão médica em ambiente hospitalar e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a infusão. Podem ocorrer reações adversas associadas com a infusão deste medicamento que podem ser logo na primeira ou na segunda infusão durante o tratamento com Thymoglobuline.

Seguir a dosagem e o tempo da infusão recomendados pode reduzir a incidência e gravidade das reações relacionadas com a infusão. Adicionalmente, reduzir a velocidade da infusão pode minimizar estas reações adversas.

Pré-medicação com antipiréticos, corticosteróides e/ou antiistamínicos podem diminuir tanto o aparecimento quanto a gravidade dessas reações adversas.

A rápida velocidade da infusão tem sido associada com relatos de casos consistentes com a Síndrome da Liberação de Citocinas e em casos raros, pode ser fatal.

Efeitos hematológicos

Trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) e/ou leucopenia (diminuição das células de defesa do organismo), foram identificadas e são reversíveis com os ajustes de dose a seguir. Quando a trombocitopenia e/ou leucopenia não são parte de uma doença basal ou associadas com a condição pela qual este medicamento está sendo administrado, as seguintes reduções de dose são sugeridas:

- Uma redução da posologia deve ser prevista quando a contagem plaquetária estiver entre 50×10^9 e 75×10^9 células/L ou quando a contagem leucocitária estiver entre 2×10^9 e 3×10^9 células/L;
- Em caso de ocorrência de trombocitopenia ($< 50 \times 10^9$ células/L) ou de uma leucopenia ($< 2 \times 10^9$ células/L) grave e persistente, o tratamento deve ser interrompido.

O monitoramento da contagem leucocitária e plaquetária deve ser feito durante todo o tratamento com Thymoglobuline.

Infecções

Infecções, reativação de infecção e sepse têm sido relatadas após a administração deste medicamento em combinação com múltiplos agentes imunossupressores. Monitoramento cuidadoso dos pacientes e apropriada profilaxia anti-infectiva são recomendados.

Malignidades

O uso de agentes imunossupressores, inclusive o deste medicamento, pode aumentar a incidência de malignidades, incluindo linfomas ou Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Considerações especiais para infusão de Thymoglobuline

Como em toda infusão, reações no local da infusão podem ocorrer tais como dor, edema e eritema.

A via de administração recomendada para este medicamento é infusão intravenosa usando uma veia de grande calibre e alto fluxo venoso; entretanto pode ser administrado por uma veia periférica. Quando este medicamento é administrado por uma veia periférica, a administração de heparina e hidrocortisona concomitantes em uma solução de infusão de cloreto de sódio a 0,9% pode minimizar o potencial para tromboflebite superficial e trombose venosa profunda. Notou-se que a combinação deste medicamento com heparina e hidrocortisona em uma infusão de dextrose pode precipitar e, por isto, não é recomendada. (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Imunizações

A segurança de vacinas vivas atenuadas seguidas da terapia com este medicamento não foi estudada, portanto, a imunização com vacinas vivas atenuadas não é recomendada para pacientes que recentemente receberam Thymoglobuline.

Reações imune-mediadas

Em raras circunstâncias, reações imune-mediadas graves foram relatadas com o uso deste medicamento e consistem com a Síndrome da Liberação de Citocinas grave ou reação anafilática.

Muito raramente, reação anafilática fatal foi relatada. Se uma reação anafilática ocorrer, a infusão deve ser interrompida imediatamente e o apropriado tratamento de emergência deve ser iniciado. Qualquer outra administração de Thymoglobuline em um paciente com história de reação anafilática à Thymoglobuline deve ser feita somente após restritas considerações.

As reações graves associadas à infusão são consistentes com a Síndrome da Liberação de Citocinas devido à liberação das citocinas pelos monócitos e linfócitos ativados. Em raras ocasiões essas reações são associadas com eventos cardiorrespiratórios graves e/ou morte (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Infecções

Este medicamento é rotineiramente utilizado em combinação com outros agentes imunossupressores. Infecções (por bactérias, fungos, vírus e protozoários), reativação de infecção (particularmente o citomegalovírus), e sepse têm sido relatados após a administração deste medicamento em combinação com outros agentes imunossupressores. Em casos raros, essas infecções foram fatais.

Uso na gravidez e lactação

Estudos controlados em reprodução animal não foram conduzidos com Thymoglobuline. Não se sabe se Thymoglobuline pode causar danos ao feto ou alterar a capacidade reprodutiva. Portanto, Thymoglobuline somente será prescrita durante a gravidez em casos de necessidade absoluta.

Thymoglobuline não foi estudada durante a lactação. Não se sabe se este fármaco é excretado no leite humano. Como outras imunoglobulinas são excretadas no leite humano, a lactação deve ser descontinuada durante o tratamento com Thymoglobuline.

Não foram realizados estudos de Thymoglobuline durante o parto.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Uso em idosos:

Não há estudos controlados em pacientes idosos, que avaliem a relação entre idade e efeitos da Thymoglobuline. Contudo, não é provável a ocorrência de problemas ou efeitos colaterais nessa faixa etária, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens.

Uso em crianças:

Não é provável que Thymoglobuline cause problemas ou efeitos colaterais em crianças diferentes dos que ocorrem com adultos.

A dose de imunoglobulina (por Kg de peso) é idêntica para crianças e adultos.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Devido à possibilidade de reações adversas que podem ocorrer durante o período de tratamento com Thymoglobuline, em particular a Síndrome de Liberação de Citocinas, recomenda-se que os pacientes não dirijam ou operem máquinas durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações a serem consideradas:

Interações Medicamento-Medicamento

- Ciclosporina, tacrolimo, ou micofenolato de mofetila: risco de super imunossupressão com um risco de linfoproliferação.
- Vacinas vivas atenuadas: risco de infecção sistêmica devido à vacina que pode ser potencialmente fatal. Este risco está aumentado em pacientes que já estão imunocomprometidos em função da doença de base (anemia aplástica).
- Vacinas podem não fazer efeito em pacientes imunossuprimidos

Imunoglobulina de coelho antitímócitos humanos pode induzir a formação de anticorpos que reagem com outras imunoglobulinas de coelho.

Baseado em um único estudo de compatibilidade, a combinação de Thymoglobuline, heparina e hidrocortisona em uma infusão de solução de dextrose mostrou sinais de precipitação e, portanto não é recomendada. Na ausência de dados adicionais de incompatibilidade medicamentosa, Thymoglobuline não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma infusão.

Interações Medicamento-Alimento

Interações com alimentos e bebidas são improváveis.

Interações Medicamento-Exames Laboratoriais

Thymoglobuline não mostrou interferências com nenhum teste laboratorial de rotina que use imunoglobulinas. Entretanto, Thymoglobuline pode interferir com imunoenaios que usam anticorpos de coelho e com testes *crossmatch* ou ensaios de citotoxicidade de Anticorpos Reativos contra Pâncreas (PRA) em particular.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar Thymoglobuline sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado imediatamente. No entanto, a solução reconstituída é estável durante 24 horas a uma temperatura de 25°C.

O pó lífilo contido no frasco é de coloração creme e deve ser reconstituído com 5 mL de água estéril para injeção. A solução resultante é transparente ou levemente opalescente.

O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente para material particulado ou descoloração.

Cada frasco é de uso único.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Thymoglobuline deve ser administrado por via intravenosa. O esquema posológico depende da indicação proposta, do regime da administração e da eventual associação com outros imunossupressores. As seguintes recomendações podem servir de referência. O tratamento pode ser interrompido sem redução progressiva da dose.

- Imunossupressão em transplante:

- Prevenção da rejeição aguda do enxerto:
1 a 1,5 mg/kg/dia, durante 2 a 9 dias após transplante renal, pancreático ou hepático e durante 2 a 5 dias após o transplante cardíaco, ou seja, uma dose cumulativa de 2 a 7,5 mg/kg em caso de transplante cardíaco e de 2 a 13,5 mg/kg para outros órgãos.
- Tratamento da rejeição aguda de enxerto:

1,5 mg/kg/dia, durante 3 a 14 dias, ou seja, uma dose cumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.

- Prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro aguda e crônica:

Em caso de transplante de enxertos (medula óssea ou células tronco hematopoiéticas do sangue periférico) provenientes de doadores parentes com HLA não idênticos ou doadores não parentes com HLA idênticos, recomenda-se para os pacientes adultos, que seja administrada Thymoglobuline em tratamento preliminar na proporção de 2,5 mg/kg/dia do dia -4 ao dia -2 ou -1, ou seja, uma dose de 7,5 a 10 mg/kg.

- Tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro, aguda córtico-resistente:

A posologia deve ser definida em função de cada caso. Geralmente, ela é incluída entre 2 e 5 mg/kg/dia durante 5 dias.

- Tratamento da anemia aplástica:

2,5 a 3,5 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos, ou seja, uma dose cumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg.

A indicação na anemia aplástica não foi estabelecida por estudos clínicos controlados realizados com este medicamento.

Modo de administração:

A imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos é geralmente administrada no âmbito de um protocolo terapêutico que associa vários agentes imunossuppressores.

Deve-se administrar as doses diárias necessárias de corticóides e antiistamínicos intravenosos antes da infusão de imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos.

Os frascos que serão utilizados deverão ser retirados do refrigerador para que atinjam a temperatura ambiente. Os frascos não devem ser aquecidos e nem levados ao micro-ondas.

Reconstituir o pó líofilo com 5 mL de água estéril para injeção para obter uma solução contendo 5mg de proteína por mL.

A solução é transparente ou levemente opalescente.

O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente para material particulado ou descoloração.

Para evitar administração inadvertida de material particulado proveniente da reconstituição, é recomendado que Thymoglobuline seja administrada através de um filtro de linha de 0,2 µm.

Algumas partículas podem permanecer, continue girando suavemente o frasco até nenhum material particulado ser visível. Se o material particulado permanecer, descarte o frasco.

É recomendado o uso imediato do produto reconstituído. Cada frasco é de uso único.

A dose diária é diluída em uma solução de infusão (solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para injeção ou 5% de glicose) para obter um volume de infusão total de 50 para 500mL (usualmente 50mL/frasco). O produto deve ser administrado no mesmo dia.

Qualquer produto ou material não usado deve ser descartado conforme requisitos locais de descarte.

Injetar lentamente em uma veia de grande calibre. Adaptar a velocidade da infusão de forma que a duração total da infusão seja de pelo menos 4 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação cuja frequência é desconhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)

Infecções e infestações

- Infecção (incluindo a reativação da infecção)

- Seps (Ver ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES - reações imune-mediadas)

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

- Transtorno linfoproliferativo

- Linfomas (que podem ser causados por vírus)

- Neoplasias malignas (tumores sólidos)

(Ver PRECAUÇÕES – malignidade)

Distúrbios do sangue e sistema linfático

- Neutropenia febril
- Coagulação intravascular disseminada
- Coagulopatia

Distúrbios do sistema imunológico

- Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

Relatos pós-comercialização de SLC graves têm sido associados com disfunção cardiorrespiratória (incluindo hipotensão, síndrome da angústia respiratória aguda [SDRA], edema pulmonar, infarto do miocárdio, taquicardia e/ou morte). (Ver ADVERTÊNCIAS)

- Reação anafilática (ver ADVERTÊNCIAS)

- Doença do soro (incluindo reações como febre, erupção cutânea, urticária, artralgia e/ou mialgia).

A doença do soro tende a ocorrer 5 a 15 dias após o início da terapia com Thymoglobuline. Os sintomas são geralmente auto-limitados ou sanados rapidamente com uso de corticoide.

Distúrbios hepatobiliares

- Aumento das transaminases

Aumentos reversíveis transitórios das transaminases sem quaisquer sinais ou sintomas clínicos também foram reportados durante a administração com Thymoglobuline.

- Lesão hepatocelular

- Hepatotoxicidade

- Insuficiência hepática (foram reportados casos secundários de hepatite alérgica (hepatite induzida por medicamentos) e reativação da hepatite em pacientes com distúrbio hematológico e/ou transplante de células tronco como fatores variáveis).

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

- Reações relacionadas à infusão (reações associadas à perfusão (RAP))

As manifestações clínicas de RAPs incluem alguns dos seguintes sinais e sintomas: febre, calafrios /rigidez, dispneia, náuseas /vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, urticária, e /ou dor de cabeça. (Ver PRECAUÇÕES)

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose acidental pode provocar leucopenia (inclusive linfopenia e neutropenia) e trombopenia. Abuso e dependência não são aplicáveis a este medicamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS: 1.2543.0018.

Farm. Resp.: Bruna Belga Cathala – CRF – SP 42.670

Fabricado por:

Genzyme Polyclonals S.A.S.

1541 Avenue Marcel Mérieux

Marcy L'Etoile - França

Envasado e Embalado por:

Genzyme Ireland Limited

Old Kilmeaden Road, IDA Industrial Park

Waterford - Irlanda

Registrado e Importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

OU

Fabricado por:

Genzyme Polyclonals S.A.S.

1541 Avenue Marcel Merieux

Marcy L'Etoile - França

Envasado por:

Genzyme Ireland Limited

Old Kilmeaden Road, IDA Industrial Park

Waterford – Irlanda

Embalado por:

Genzyme Limited

37 Hollands Road Haverhill, Suffolk CB9 8PU

Haverhill – Reino Unido

Registrado e Importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

OU

Fabricado por:

Genzyme Polyclonals S.A.S.

23 Boulevard Chambaud de la Bruyère

69007 Lyon – França

Envasado por:

Genzyme Ireland Limited

Old Kilmeaden Road, IDA Industrial Park

Waterford – Irlanda

Embalado por:

Genzyme Limited

37 Hollands Road Haverhill, Suffolk CB9 8PU

Haverhill – Reino Unido

Registrado e Importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC: 0800 77 123 73

www.genzyme.com.br

IB150415



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/05/2015

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/08/2014	0637286/14-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	0637286/14-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
22/04/2015	0348870/15-5	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2013	0394438/13-7	(1921) - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	23/03/2015	5. ONDE E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? /7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO” DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
14/05/2015		(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2015		(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2015	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2.COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

							CAUSAR?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--