

THYMOGLOBULINE[®]
(imunoglobulina antitimócito)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Pó liófilo injetável

25 mg

THYMOGLOBULINE®
imunoglobulina antitimócito

APRESENTAÇÕES

Pó Liofilizado para Solução Injetável: 1 frasco-ampola com 25 mg de imunoglobulina antitimócito.

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 antitimócito
(imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos)

Excipientes: glicina, cloreto de sódio e manitol.

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 antitimócitos [ATGs] demonstraram que a sobrevida do enxerto é prolongada nos pacientes que receberam tratamento de indução em comparação com aqueles que receberam tratamento triplo sem globulinas antitimócitos; 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 sobrevida 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 esteroides em bolus considerados como sendo o principal tratamento antirrejeição.

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 + esteroides 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 antitimócito 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 tríplice 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 [Griño J, et al. 1992]. A Thymoglobuline também foi comparada a outro anticorpo monoclonal (33B3.1) 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% e 85%) respectivamente. [Soulillou 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, esteroides 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 (DECH) 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 DECH 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 DECH 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 DECH aguda [DECHa] permaneceu como problema apenas na minoria dos pacientes; cerca de 40% desenvolveram uma DECHa e menos de 20% progrediu para um grau III - IV de DECH 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 DECH aguda nos pacientes tratados com Thymoglobuline diminuiu em 30% a 50%.

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

Em um estudo retrospectivo, a prevenção de DECH 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 (ATG equina), 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].

Referências bibliográficas

1. Bacigalupo A. Thymoglobuline as prophylaxis of acute and chronic graft-versus-host disease [DECH]. A retrospective single centre study. 2002. Clinical Study Report nº IS-101-031.
2. Banhegyi C., et al. Preliminary results of a prospective randomized clinical trial comparing cyclosporine to anti-thymocytes globulin immunosuppressive induction therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:2207-2208.
3. Bismuth H, et al. The Paul Brousse liver transplant series 1989 to 1992: new trends in the last four years. In "Clinical transplants", 1992:161-166, Terasaki and Cecka Eds. Los Angeles.
4. Broyer M, et al. Triple therapy versus conventional immunosuppressive regimen, a randomised prospective study in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987;19(5):3582-3585.
5. Cabrol C, et al. Current problems in cardiac transplantation. In "Clinical transplants" 1987:27-32. UCLA Ed. Los Angeles.
6. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1999;107:330-334.
7. Griño J, et al. Anti-lymphocyte globulin versus OKT3 induction therapy in cadaveric kidney transplantation: a prospective randomized study. *Am J Kidney Dis*, 1992;20:603-610.
8. Nataf P., et al. Heart transplantation: update. In "Clinical transplants". 1992;129-135. Terasaki and Cecka Eds. Los Angeles.
9. Ringden O, Remberger M. Thymoglobuline used in conditioning prior to unrelated donor allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. A retrospective single centre study in adults and children. 2002. Clinical Study Report nº IS-101-R007.
10. Russel N. Thymoglobuline used in conditioning prior to matched unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. A retrospective single centre study in adults. 2002 Clinical Study Report nºIS_101-R007.
11. Souillou JP, et al. Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit anti-thymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allograft. *N Eng J Med*, 1990;322 (17):1175-1182.
12. Steininger R, et al. Comparison of CyA, OKT3, and ATG immunoprophylactic in human liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(4):2269-2271.
13. Touraine JL., et al. Renal transplantation at the University of Lyon. In "Clinical Transplants" 1989; pp 229-238.

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 à 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 subpopulações 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 antiproliferativa 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 subpopulações 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 subpopulações 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 subpopulações 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 DECH 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 antitimócitos 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

ADVERTÊNCIAS

Reações imuno-mediadas

Em raras circunstâncias, reações imuno-mediadas sérias 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 (ver reações adversas). 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 severas, agudas 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 sérios e/ou morte (ver reações adversas).

Infecção

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.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática em frequência aplicável para o paciente.

Este medicamento contém 4 mg de sódio por frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

PRECAUÇÕES

Gerais

A dose apropriada deste medicamento é diferente da dose das outras globulinas antitimócitos, pois a composição proteica e a concentração variam dependendo da fonte de globulina antitimócito utilizada. Os médicos devem redobrar o cuidado para assegurar que a dose prescrita é apropriada à globulina antitimócito 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, corticosteroides e/ou anti-histamínicos 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 e/ou leucopenia (incluindo linfopenia e neutropenia), foram identificadas e são reversíveis seguindo ajustes de dose. 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 na dosagem deve ser prevista quando a contagem plaquetária estiver entre 50.000 e 75.000 células/mm³ ou quando a contagem leucocitária estiver entre 2.000 e 3.000 células/mm³;
- Em caso de ocorrência de trombocitopenia (< 50.000 células/ mm³) ou de uma leucopenia (< 2.000 células/ mm³) severa 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-infecciosa são recomendados.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Malignidades

O uso de agentes imunossupressores, inclusive o deste medicamento, pode aumentar a incidência de malignidades, incluindo linfomas ou doenças linfoproliferativas (os quais podem ser viralmente mediados). Estes eventos podem às vezes estar associados com desfechos fatais (ver reações adversas).

Microangiopatia trombótica (MAT)

A microangiopatia trombótica (MAT) pode ocorrer em pacientes tratados com ATG para transplante de órgãos sólidos ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), particularmente quando administrados concomitantemente com inibidores de calcineurina.

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.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

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.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 antitímocitos 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 Painei (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 liofilizado 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.

TUDO 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 imunossuppressores. 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 imunossupressores.

Deve-se administrar as doses diárias necessárias de corticoides e antihistamínicos 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 liofilizado 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 (> 1/10) (> 10%)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) (> 1% e ≤ 10%)

Reação incomum (>1/1.000 e ≤ 1/100) (> 0,1% e ≤ 1%)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000) (> 0,01% e ≤ 0,1%)

Reação muito rara (≤ 1/10.000) (≤ 0,01%)

Infecções e infestações

- Infecção (incluindo a reativação da infecção)
- Sepsis (Ver advertências e precauções- reações imune-mediadas)

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

- Doença linfoproliferativa
 - Linfomas (que podem ser causados por vírus)
 - Neoplasias malignas (tumores sólidos)
- (Ver advertências e precauções– malignidade)

Distúrbios do sangue e sistema linfático

- Neutropenia febril
- Coagulação intravascular disseminada
- Coagulopatia
- Anemia

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 e precauções)

- Reação anafilática (Ver advertências e precauções)
- 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 autolimitados 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).

- Hiperbilirrubinemia

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, dispnéia, náuseas /vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, urticária, diminuição da saturação de oxigênio, e /ou dor de cabeça. (Ver advertências e precauções)

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Uma superdose acidental pode provocar leucopenia (inclusive linfopenia e neutropenia) e trombocitopenia. 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

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.8326.0333

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca Registrada

Produzido por:

Genzyme Ireland Limited

Waterford – Irlanda

Atendimento ao consumidor
@sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB301025

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/12/2025.

Anexo B

Histórico de Alteração da 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 da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
31/07/2025	0991903/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2025	0991903/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2025	VPS REAÇÕES ADVERSAS VP QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
24/07/2025	0964652/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/07/2025	0964652/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/07/2025	VPS REAÇÕES ADVERSAS VP QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
29/05/2025	0731895/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/05/2025	0731895/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/05/2025	VPS O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres Legais VP ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Dizeres Legais	VP VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

12/02/2025	0199866/25-2	12355 - Notificação de implementação da RDC nº 885/2024 - Bula digital	12/02/2025	0199866/25-2	12355 - Notificação de implementação da RDC nº 885/2024 - Bula digital	12/02/2025	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
22/02/2024	0210315/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/02/2024	0210315/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/02/2024	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
20/01/2021	0260780/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2021	0260780/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2021	VPS - 9. Reações Adversas	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
10/09/2020	3076570/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2020	2748478/20-5	10396 – PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária	17/08/2020	Dizeres legais	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
04/10/2019	2331871/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0290493/19-4	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
27/09/2018	0939270/18-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243991/18-3	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

					Empresa)				
--	--	--	--	--	----------	--	--	--	--