

# **THYMOGLOBULINE<sup>®</sup>**

**(imunoglobulina antitimócito)**

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

**Pó liófilo injetável**

**25 mg**

**THYMOGLOBULINE®**

imunoglobulina antitímócito

**APRESENTAÇÃO**

Pó líófilo 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.

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Thymoglobuline é utilizado para:

- Imunossupressão em transplantes: para prevenir e tratar a rejeição de um transplante.
- Prevenção da doença enxerto versus hospedeiro aguda e crônica (doença em que as células imunes funcionais da medula óssea transplantada reconhecem o receptor como um “estrangeiro” e faz um ataque imunológico).
- Tratamento da doença enxerto versus hospedeiro aguda córtico-resistente.
- Em hematologia: Tratamento de anemia aplástica (tipo raro de disfunção sanguínea em que o organismo não produz células sanguíneas em quantidade suficiente).

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Thymoglobuline é uma imunoglobulina antitímócitos humanos, obtida do sangue de coelhos inoculados com células de timo humano. Pertence ao grupo de medicamentos denominados imunossupressores (medicamentos anti-rejeição). Quando um paciente recebe um órgão, o sistema de defesa natural do organismo tentará se livrar dele (rejeitá-lo). Thymoglobuline modifica o mecanismo de defesa do organismo e ajudando na prevenção da rejeição de órgãos transplantados. Imunossupressores também podem ser utilizados para tratar reações imunológicas indesejadas.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com

- Infecções agudas ativas ou crônicas que contraindiquem qualquer imunossupressão complementar (porque Thymoglobuline reduz a capacidade do organismo de combater infecções).
- Alergia conhecida às proteínas de coelho ou a um dos componentes da preparação de Thymoglobuline.

**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Advertências e Precauções:**

Thymoglobuline deve ser sempre utilizada sob estrita 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.

Caso você já tenha apresentado reação alérgica a animais ou a outros medicamentos, informe seu médico. O médico irá monitorar você de perto e, se houver quaisquer sinais de uma reação alérgica a Thymoglobuline, ele interromperá o tratamento.

Algumas reações adversas graves podem estar relacionadas com a velocidade de infusão (quão rápido Thymoglobuline está sendo infundida no seu corpo). Você deve ser cuidadosamente monitorado durante a infusão.

No caso de um evento adverso grave, a velocidade de infusão deve ser reduzida, ou a infusão interrompida, até que os sintomas desapareçam.

A administração deve ser imediatamente interrompida ou permanentemente descontinuada no caso de ocorrência de reação alérgica generalizada. Em caso de reação ou de choque anafilático, seu médico lhe dará um tratamento adequado.

Informe seu médico se você tiver qualquer tipo de doença sanguínea, tais como trombocitopenia (redução anormal do número de plaquetas no sangue) ou leucopenia (redução anormal do número de células brancas no sangue). A sua dose dependerá do número de células brancas (células que combatem infecções) ou de plaquetas (pequenos fragmentos de células que impedem a hemorragia) no seu sangue, o que será avaliado antes, durante e após o tratamento.

Monitoramento cuidadoso deve ser realizado pelo seu médico, se você estiver tomando outro imunossupressor. Em anemia aplástica, o tratamento imunossupressor contribui para o risco de infecção (principalmente infecções fúngicas) associada com a própria anemia aplástica.

O uso de medicamentos imunossupressores, inclusive de Thymoglobuline, pode aumentar o risco de desenvolvimento de câncer, incluindo linfoma ou doenças linfoproliferativas situação em que há proliferação anormal de células do sistema imunológico, envolvendo um aumento anormal na contagem de células brancas sanguíneas.

Se você estiver tomando ou tiver recentemente tomado Thymoglobuline, a administração de vacinas vivas atenuadas não é recomendada.

### **Uso em idosos**

Não há estudos controlados em pacientes idosos, que avaliem a relação entre idade e efeitos de 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 Thymoglobuline (por kg de peso) é idêntica para crianças e adultos.

### **Uso na gravidez e amamentação**

Não foram feitos estudos de reprodução animal com Thymoglobuline. Portanto, Thymoglobuline somente pode ser prescrita durante a gravidez em caso de necessidade absoluta.

Não amamente se estiver tomando Thymoglobuline, porque este medicamento pode passar para o leite materno.

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

### **Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não é recomendado que você dirija ou opere máquinas durante o tratamento com Thymoglobuline.

### **Interações medicamentosas**

#### **Interações Medicamento-Medicamento**

O uso de imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, ou micofenolato de mofetila), induz a um risco de imunossupressão excessiva que pode levar à linfoproliferação (aumento anormal na contagem de células brancas do sangue). Portanto, seu médico deve estar informado caso você esteja utilizando esses medicamentos.

Não tome nenhuma vacina durante ou logo após o tratamento com Thymoglobuline sem antes discutir o assunto com o seu médico, já que a administração da vacina poderá causar infecção sistêmica, que pode ser potencialmente fatal (se for uma vacina viva) ou poderá não ter efeito porque seu sistema imune pode não responder à vacina.

Informe seu médico se estiver tomando ou tiver recentemente tomado quaisquer outros medicamentos.

#### **Interações Medicamento-Alimento**

Interações com alimentos e bebidas são improváveis.

#### **Interações Medicamento-Exame Laboratorial**

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.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

## **5. ONDE E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

**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 deve ser utilizado imediatamente.** No entanto, a solução reconstituída é estável durante 24 horas a uma temperatura de 25°C.

O pó líofilo 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.**

**Caso ele ainda esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança nos aspectos, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Thymoglobuline destina-se apenas a uso intravenoso.

Você só poderá utilizar Thymoglobuline supervisionado por um médico e em ambiente clínico apropriado onde equipamentos de reanimação para controlar emergências médicas estejam prontamente disponíveis.

Os frascos que serão utilizados deverão ser retirados do refrigerador para que atinjam a temperatura ambiente.

Não aqueça e nem leve os frascos ao microondas.

Antes de Thymoglobuline ser administrado a você, ele será reconstituído com água para injeção, e então será diluído em uma solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou de glicose 5%, utilizando-se técnica asséptica (livre de contaminação microbiana).

Para que o produto não sofra nenhuma contaminação, uma vez reconstituído, o seu médico deverá usá-lo imediatamente. Não injetar a solução apresentando um aspecto não homogêneo ou contendo um depósito.

Thymoglobuline deverá ser injetado lentamente em uma veia de grande calibre. A velocidade da infusão deverá ser ajustada de forma que a duração total da infusão seja de pelo menos 4 horas.

Seu médico não deverá misturar Thymoglobuline com outros medicamentos na mesma infusão.

As doses diárias necessárias de corticóides e anti-histamínicos intravenosos devem ser administradas antes da infusão de Thymoglobuline.

### Posologia

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 o 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.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você deixou de tomar uma dose de Thymoglobuline não tome uma dose dupla para compensar o esquecimento.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

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)

- Sepsis (Infecção grave e generalizada do corpo)

(Ver O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 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 O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – malignidade)

#### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

- Neutropenia febril (diminuição do número de neutrófilos no sangue)

- 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 O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)

- Reação anafilática (reação alérgica grave e imediata) (ver O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)

- Doença do soro (Reação imunológica de hipersensibilidade tardia) (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 (enzima presente nas células do fígado)

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

- Lesão hepatocelular

- Hepatotxicidade

- Insuficiência hepática (foram reportados casos secundários de hepatite alérgica (hepatite induzida por medicamentos) e reativação da hepatite em pacientes com distúrbio hematológico (distúrbio sanguíneo) 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 (dificuldade respiratória, falta de ar), náuseas /vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, urticária, diminuição da saturação de oxigênio (diminuição da quantidade de oxigênio no sangue), e /ou dor de cabeça. (Ver O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)

Se quaisquer das reações adversas se agravarem, ou se você perceber outras reações adversas não listadas nessa bula, informe seu médico imediatamente.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

É improvável que você receba mais Thymoglobuline do que deve, considerando que você será avaliado de perto pelo seu médico ou enfermeira durante seu tratamento. Se isso ocorrer, você pode desenvolver uma redução anormal da contagem de plaquetas (trombocitopenia) ou uma redução anormal da contagem de células brancas do sangue (leucopenia). Isso significa que você poderá ter febre, calafrios, dor de garganta, úlceras e sangramentos na boca, hemorragias e hematomas com mais facilidade do que o normal.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

MS 1.1300.1192

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo – CRF – SP 9.815

Registrado por :

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200

São Paulo- SP

CNPJ : 02.685.377/0001-57

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

OU

Envasado e Embalado por:  
**Genzyme Ireland Limited**  
Old Kilmeaden Road, IDA Industrial Park  
Waterford - Irlanda

Importado por:  
**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**  
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP  
CNPJ 02.685.377/0008-23  
®Marca registrada  
Indústria Brasileira

SAC: 0800 77 123 73  
sac.brasil@sanofi.com

**IB160715**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/09/2018.**

**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
27/09/2018	Gerado no momento do peticionamento	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 Empresa)	30/04/2018	<b>VPS</b> - Dizeres Legais  <b>VP</b> - Dizeres Legais	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC