



FORO SANOFI

Uso de Timoglobulina: cuándo, cómo y cuánto

**52 Congreso de
la Sociedad Española
de Nefrología**

Granada, 12 de noviembre de 2022

Indice

Introducción	3
--------------------	---

Dr. Julio Pascual Santos.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

El conocimiento en uso de timoglobulina en trasplante renal. En busca de la evidencia	3
---	---

Dra. Núria Montero Pérez

Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico: lo habitual	4
---	---

Dra. Marta Crespo Barrio

Hospital del Mar. Barcelona.

Otras situaciones clínicas: ¿lo tenemos claro?	8
--	---

Dr. Álex Gutiérrez Dalmau

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción

Dr. Julio Pascual Santos.

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.*

En febrero de 2022, a iniciativa de Sanofi, una docena de nefrólogos se reunió y decidió profundizar en la evidencia disponible en la literatura científica acerca del uso de timoglobulina. Fruto de esta iniciativa fue la presentación de los datos recogidos en este Foro Sanofi – Uso de timoglobulina: Cuándo, cómo y cuánto, celebrado en Granada el 12 de noviembre de 2022 en el marco del 52 Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, a cargo de tres de los especialistas que participaron en dichas reuniones.

El conocimiento en uso de timoglobulina en trasplante renal. En busca de la evidencia

Dra. Núria Montero Pérez

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

El objetivo de las reuniones de especialistas convocadas por Sanofi fue elaborar una revisión y metaanálisis de la evidencia existente acerca del uso de timoglobulina, haciendo hincapié en determinadas situaciones clínicas:

- Pareja donante-receptor
- Riesgo inmunológico
- Objetivo terapéutico

La revisión se basó en los siguientes puntos:

- a) Receptores con alto riesgo inmunológico
- b) Receptores con alto riesgo de disfunción del injerto:
 1. Receptores de donantes en asistolia
 2. Receptores de donantes con criterios expandidos
 3. Receptores de edad avanzada

El primer paso fue la búsqueda de la evidencia en la literatura científica, a la que siguió la realización del metaanálisis, fundamentado en tres aspectos: efectuar una pregunta clara, llevar a cabo una metodología de búsqueda y combinar los resultados.

La pregunta clara, como punto de partida, era evaluar los efectos relativos y absolutos de distintas preparaciones de anticuerpos cuando se emplean como terapias de inducción. Asimismo, se buscaba conocer los beneficios y efectos adversos de los agentes estudiados en función

de cada tipo de preparación de anticuerpos y de cada subgrupo específico de pacientes.

Para la metodología de búsqueda se recurrió a tres bases de datos: OVID-MEDLINE, CENTRAL y clinicaltrials.gov. Los criterios de inclusión consistieron en que se tratara de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales de cohortes que hubieran investigado distintas preparaciones de anticuerpos y observado cómo funcionaban como terapias de inducción en trasplantados renales. El tipo de pacientes fue de receptores de trasplante renal, adultos y niños, excluidos aquellos que fueran receptores de trasplante multiorgánico.

En conjunto, se seleccionaron 1.266 estudios, de los que 136 se incluyeron finalmente en un análisis cuantitativo. De estos, 37 eran ensayos clínicos aleatorizados y 99 eran estudios observacionales.

Los criterios principales de esta revisión fueron: muerte por cualquier causa, pérdida del injerto censurada por muerte e incidencia de rechazo agudo comprobada mediante biopsia.

Las variables secundarias estudiadas fueron: función renal medida por creatinina sérica, filtrado glomerular y aclaramiento de la creatinina; función retrasada del injerto y duración de la misma; complicaciones derivadas de infecciones bacterianas y víricas; diabetes mellitus posttrasplante; malignidad y trastornos linfoproliferativos posttrasplante, y aparición de novo de anticuerpos específicos del donante (DSA).

Conclusiones

Múltiples estudios publicados han evaluado timoglobulina como agente de inducción.

La realización de un análisis conjunto de todos los estudios generará variables-resultado aún más potentes.

Es necesario actualizar el conocimiento de este fármaco en distintas subpoblaciones acordes con las nuevas evidencias.

Inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico: lo habitual

Dra. Marta Crespo Barrio
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona.

Imunosupresión de inducción en el paciente de alto riesgo inmunológico

El objetivo clásico de la terapia de inducción es influir en la respuesta T en el momento de presentación de antígenos, con la finalidad de interferir en tres señales: reconocimiento antigénico, coestimulación y expansión clonal, que constituyen el primer paso de la activación de mecanismos de rechazo.

Lo que se pretende es prevenir el rechazo, habitualmente en pacientes de alto riesgo inmunológico, aunque no solo en ellos, y minimizar el uso de inmunosupresores que puedan resultar tóxicos para el injerto, especialmente cuando se emplean injertos de características subóptimas.

Para ello se dispone de distintos agentes. Los que actualmente están disponibles en nuestro ámbito son, entre los anticuerpos monoclonales, basiliximab –solo como terapia de inducción, ya que no es útil como tratamiento del rechazo-, y entre los policlonales, los anticuerpos antilinfocitarios que se producen en conejo, timoglobulina y ATG.

Según las guías KDIGO de 2009, debe utilizarse un agente de inducción en todos los receptores de trasplante renal. Recomiendan emplear un bloqueador de los receptores de IL2 (IL2-RA) y sugieren utilizar un anticuerpo que sea capaz de deplecionar los linfocitos, en lugar de un IL2-RA, en receptores con alto riesgo inmunológico.

Los factores de alto riesgo inmunológico, según citan las guías KDIGO, ya algo antiguas, son: la juventud del receptor, la edad avanzada del donante (sin especificar con claridad la edad en ambos casos), la presencia de anticuerpos anti-HLA y DSA, la realización de un trasplante ABO incompatible, el número de incompatibilidades HLA (sin determinar cuántas), experimentar una función retrasada del injerto o colocar un injerto con un tiempo de isquemia prolongado (>24 horas).

Sin embargo, sobre el alto riesgo inmunológico, el manual de trasplante renal de Danovitch de 2017 señala como de alto riesgo inmunológico los pacientes con mu-

chos anticuerpos anti-HLA, aquellos que van a recibir un retrasplante o pacientes que reciben un trasplante combinado riñón-páncreas. Además, los pacientes con DSA se consideran de muy alto riesgo inmunológico.

Respecto a cómo evaluar los anticuerpos, las guías KDIGO basaban la detección mediante la técnica clásica de citotoxicidad dependiente de complemento, bastante específica pero poco sensible, mientras que ahora se utiliza una técnica de fase sólida menos sensible pero muy específica, lo cual modifica la cantidad de anticuerpos anti-HLA que tienen los pacientes y determina si tienen o no tales anticuerpos.

En el Hospital del Mar, de Barcelona, cuando se cambió de técnica, se observó que algunos pacientes que aparentemente no tenían anticuerpos anti-HLA según la técnica más antigua, sí que los tenían al ser evaluados con la técnica de fase sólida. Además, esos anticuerpos pueden cambiar de categoría en función de la técnica aplicada.

Por tanto, es necesario actualizar la definición de riesgo inmunológico. En este contexto, el grupo ENGAGE propuso en 2021 una estratificación del riesgo humoral basada, no solo en la presencia de anticuerpos anti-HLA con una técnica u otra, sino también en la existencia de células capaces de producir estos anticuerpos, lo que se denomina memoria celular humoral.

Para evaluar esa memoria celular humoral existen herramientas de investigación, pero no están todavía disponibles en la clínica. Una revisión de Callemeyn de 2022 integró todas las células que participan en el riesgo inmunológico. Según este trabajo, los linfocitos T son los grandes protagonistas, pero también las células NK aparecen involucradas de forma rápida en este proceso.

Timoglobulina en alto riesgo inmunológico

En la revisión de los nefrólogos españoles comentada previamente, basada en 136 estudios, de los cuales 37 son ensayos clínicos aleatorizados y 99 estudios observacionales, se revisa aquí la evidencia en alto riesgo. Para ello, se compara, en primer lugar, el anticuerpo antilinfocitario policlonal con los anticuerpos anti-CD25, en segundo lugar, se compara la timoglobulina con ATG y por último, se analiza el valor añadido de asociar rituximab.

En la comparación de la inducción con anticuerpo antilinfocitario versus anti-CD25, solamente se incluye un ensayo clínico y 8 estudios observacionales. El ensayo clínico multicéntrico, publicado por Hellemans et al en

Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants: Five-Year Follow-up of a Randomized Study | R. Hallemans et al. AJT 2015

TIMO	IL2RA
n 106	n 104

- PreTR CDC-PRA >30%
- Pico CDC-PRA >50%
- 2° TR con pérdida < 2 años por rechazo
- 3° o 4° TR

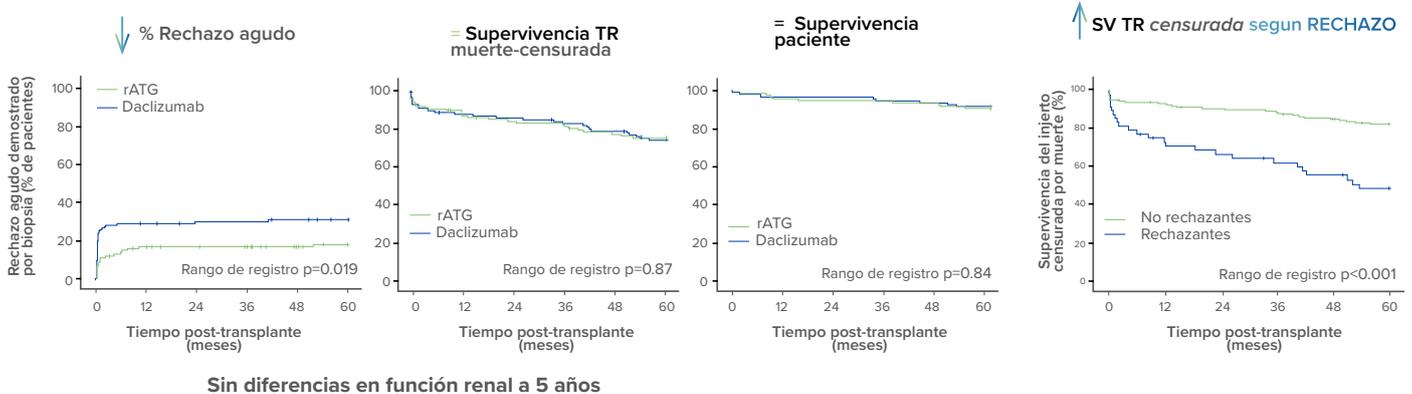


Figura 1

2015, muestra el seguimiento de un ensayo clínico iniciado en 2009, comparando 106 pacientes que recibieron timoglobulina frente a 104 que recibieron daclizumab (Figura 1). Los pacientes seleccionados por su alto riesgo inmunológico presentaban un PRA por citotoxicidad pretrasplante superior al 30%, un pico histórico superior al 50%, se retrasplantaban por haber perdido el riñón menos de 2 años antes debido a rechazo o bien recibían un tercer o cuarto trasplante renal.

Los resultados muestran que la incidencia de rechazo fue menor entre los que recibieron timoglobulina. Sin embargo, la supervivencia del injerto censurada por muerte y la supervivencia del paciente fueron similares con ambos fármacos. Los autores también comprobaron que la incidencia del rechazo influye en la muerte del injerto. La supervivencia del trasplante muerte-censurada es peor si ha habido rechazo que si no lo ha habido.

El análisis global de dicho ensayo clínico conjuntamente con los 8 estudios observacionales comparó a más de 500 pacientes en cada brazo. En cuanto a eficacia se observó que se reduce el rechazo agudo aproximadamente en un 50% tanto a los 2 años como en el seguimiento –en algún estudio hasta 8 años–. Asimismo, se vio que la función retrasada del injerto es similar en ambos grupos de pacientes, lo mismo que la creatinina a 1, 2-3 y 5 años. En cuanto a seguridad, la supervivencia del receptor fue similar a 1, 2 y 3-5 años. También fue similar la tasa global de infecciones a 1 año, así como la tasa de infección por virus BK (BKV) y citomegalovirus (CMV).

Otro estudio interesante es el de Gourmard et al, un estudio observacional que analizó qué ocurre al llevar a cabo el tratamiento de inducción en receptores de trasplante renal sensibilizados sin DSA preexistentes. Incluyó a 158 pacientes en el grupo de timoglobulina y a 60 en el de anti-CD25. Se observa que los pacientes en el brazo de timoglobulina, con menos frecuencia son primero trasplantes, reciben menos riñones de donante vivo y el PRA calculado es del 64% frente al 24%. Aun así, los resultados muestran que el rechazo global, el rechazo T y el rechazo mediado por anticuerpos son menores en los pacientes tratados con timoglobulina (Figura 2). Sin embargo, el impacto en el desarrollo de anticuerpos anti-HLA donante-específicos a 5 años no mostró diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento. Respecto a la seguridad, la tasa de infecciones y neoplasias –incluido linfoma– fue similar en ambos grupos.

Respecto al segundo punto, inducción de anticuerpos policlonales antilinfocitarios, comparación entre timoglobulina y ATG.

Solamente existe un ensayo clínico aleatorizado (Burkhalter, 2017) que haya comparado timoglobulina frente a ATG, con 17 y 18 pacientes cada brazo, respectivamente (Figura 3). Son pacientes que se trasplantan con DSA, pero con “crossmatch” por citotoxicidad negativo. El 70% de los que recibieron timoglobulina eran retransplantados, frente a tan solo el 39% de los que recibieron ATG-F. El rechazo agudo fue del 18% en el grupo de timoglobulina frente al 28% en el grupo de ATG-F, diferencia que no fue

Inducción con acs policlonales vs. acs. anti-CD25

Otras cuestiones de interés: ¿SIN DSA preformados?

Increased risk of rejection after basiliximab induction in sensitized kidney transplant recipients without pre-existing donor-specific antibodies - a retrospective study | A. Gourmard et al. Tr Int 2019

2007-2016			
No DSA A, B, C, DR, DQ, DP			
	TIMO	IL2RA	
	n = 158	n = 60	
1° TR	58.8%	83.3%	p< 0.0001
D Vivo	2%	13%	p= 0.002
PRAc	64%	24%	p< 0.001

SEGURIDAD

- Infecciones =
- Neoplasia = a 2 y a 3-5 años (linfoma = a 5 años)

EFICACIA

- Rechazo (global, T y acs) ↓

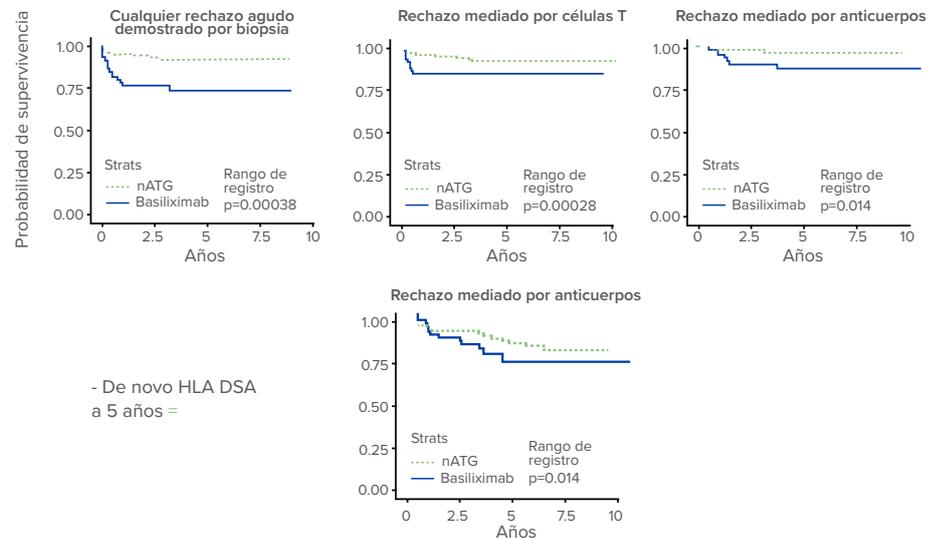


Figura 2

estadísticamente significativa. Respecto a la seguridad, llama la atención que la replicación por virus de Epstein-Barr (EBV) fue nula (0%) en el grupo de timoglobulina y del 28% en el grupo de ATG-F.

Por último, otros trabajos han estudiado la adición de rituximab al tratamiento de inducción con anticuerpos policlonales antilinfocitarios. El ensayo clínico piloto (n reducida) de Ejaz et al comparó cuatro brazos de 10 pa-

cientes de muy alto riesgo inmunológico. Los pacientes de cada brazo recibieron, respectivamente, timoglobulina sola, timoglobulina más rituximab, timoglobulina más bortezomib y timoglobulina más rituximab y más bortezomib. El estudio concluye que añadir rituximab o bortezomib al tratamiento de inducción con timoglobulina tiene un aceptable perfil de seguridad/toxicidad en estos pacientes de alto riesgo inmunológico. No obstante, se comprobó que los efectos adversos se acumulan cuantos más fármacos se administran.

Inducción con acs policlonales antilinfocitarios: timo vs. ATG-F

Ensayos clínicos randomizados -> 1 Estudios observacionales -> 0

A Comparison of Two Types of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Immunological High-Risk Kidney Recipients: A Prospective Randomized Control Study | HLA DSA con XM CDC negativo



		TIMO	ATG-F	
F. Burkhalter et al. Plos One 2016	n=	17	18	
	ReTR	70%	39%	p=0.06
Eficacia	Rechazo agudo	18%	28%	p=NS
Seguridad	VEB	0%	28%	p=0.04

Burkhalter F, et al. PLoS One. 2016 Nov 17;11(11):e0165233. doi: 10.1371/journal.pone.0165233. PMID: 27855166; PMCID: PMC5113896.

Figura 3

Datos propios

Datos obtenidos del registro de enfermos renales de Cataluña y datos propios del Hospital del Mar muestran cómo se está utilizando timoglobulina en pacientes de alto riesgo inmunológico. En el periodo 2013-2018 se tuvo en cuenta el PRA por citotoxicidad. De aquellos pacientes con más de un 30% de PRA en el momento del trasplante, entre el 82 y el 87% recibían este fármaco (Figura 5).

Aplicando el PRA calculado con técnicas de fase sólida, cuando está por encima del 90% es muy infrecuente no utilizar terapia de inducción con timoglobulina, pero la proporción disminuye con porcentajes de PRA inferiores, llegando a ser de entre el 6 y 49% cuando son inferiores al 50%, y de entre el 40 y el 65% cuando el PRA se sitúa entre el 50 y el 89%.

En cuanto a las características de los pacientes, reciben

Inducción con acs policlonales antilinfocitarios ± rituximab

Ensayos clínicos randomizados -> 1

Randomized Controlled Pilot Study of B Cell-Targeted Induction Therapy in HLA Sensitized Kidney Transplant Recipients | N.S Ejaz et al. AJT 2013

Estudios observacionales -> 0 !!

- PreTR CDC-PRA >20% o pico CDC-PRA >50%
- Flow XM T o B + con HLA DSA
- DSA histórico
- TR previo con > de 1 rechazo agudo

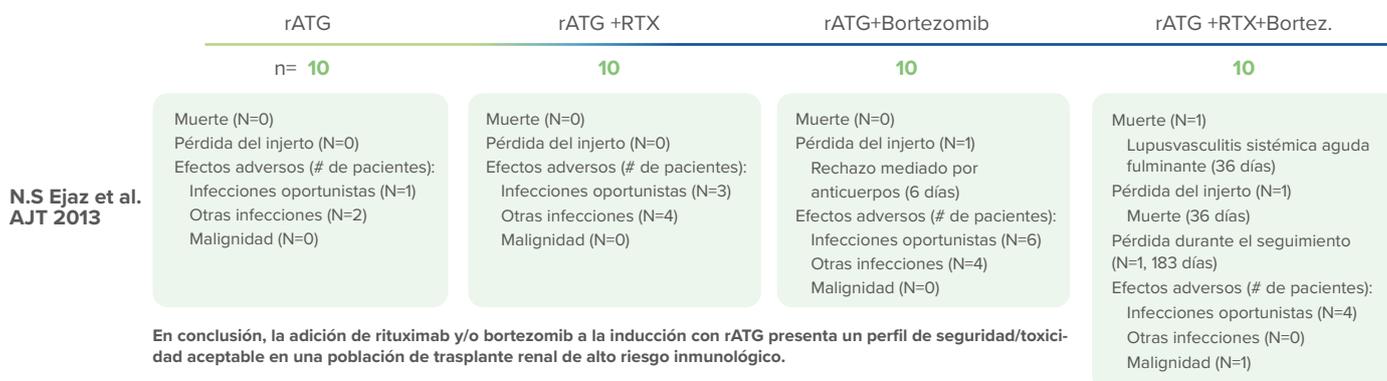


Figura 4

timoglobulina con mayor frecuencia las mujeres, los retrasplantados, los receptores de donantes en asistolia o si hay anticuerpos anti-HLA.

Conclusiones

En los receptores de trasplante renal de alto riesgo inmunológico se aconseja la administración de inmunosupresión de inducción más potente.

Para conocer la evidencia que lo sustenta, realizamos un metaanálisis cuyas conclusiones están basadas en un escaso número de ensayos clínicos en este segmento de población.

1) El uso de anticuerpos antilinfocitarios en comparación con anti-IL2R:

- Se asocia a una menor incidencia de rechazo agudo global, celular y humoral, incluso en ausencia de HLA DSA preformados.
- No demuestra beneficios en función renal ni en supervivencia del trasplante.
- No demuestra supervivencia diferente del receptor, ni más infección o neoplasia.

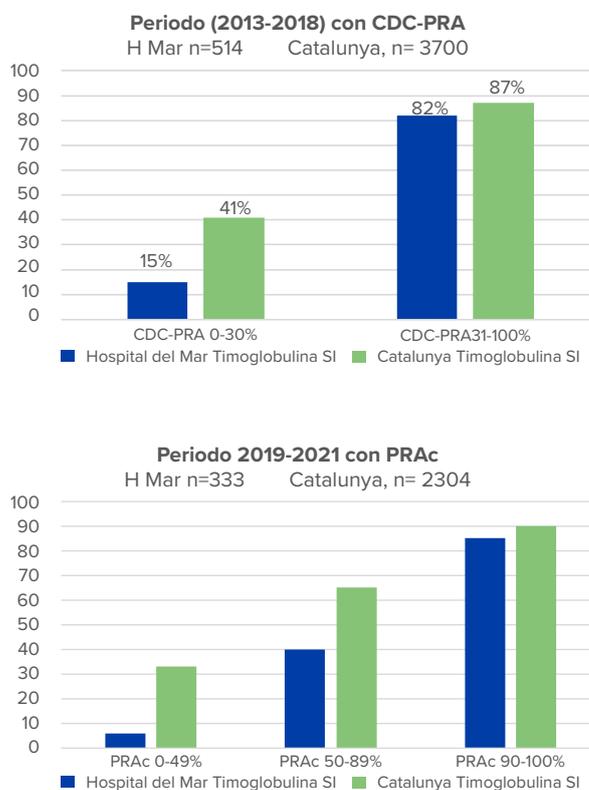
2) No existen datos comparativos de calidad entre las dos preparaciones de anticuerpos antilinfocitarios policlonales.

3) No existen datos de calidad para decidir si asociar a los anticuerpos antilinfocitarios policlonales otro agente de inducción, en caso de muy alto riesgo inmunológico (DSA preformados históricos o preTR con o sin XM +).

En nuestra población, el uso de anticuerpos antilinfocitarios policlonales responde a los factores de riesgo inmunológicos convencionales.

Uso de timoglobulina en alto riesgo

Uso de timoglobulina (%) en "alto riesgo inmunológico"



Cortesía de J. Comas. Datos del RMRC

Salut/ Organització Catalana de Trasplantaments

Figura 5

Otras situaciones clínicas: ¿lo tenemos claro?

Dr. Álex Gutiérrez Dalmau
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Es difícil encontrar en la literatura científica datos sobre el uso de timoglobulina en otras situaciones clínicas al margen de los pacientes con alto riesgo inmunológico. Lo importante es comprender que, en este contexto, interactúan muchos factores, mediados fundamentalmente por el donante, el órgano, el trasplante y el receptor, los cuales van a configurar un riesgo que no solo será inmunológico y que, en muchas ocasiones, a través de un efecto indirecto, acabará incrementando el riesgo inmunológico en el receptor.

Timoglobulina en pacientes sin alto riesgo inmunológico

En el metaanálisis realizado por el grupo de nefrólogos españoles se ha observado que la terapia de inducción comparada con la no inducción contribuye a una reducción del riesgo inmunológico. También que timoglobulina disminuye el riesgo respecto a basiliximab en pacientes de bajo riesgo inmunológico.

Sin embargo, esa diferencia entre timoglobulina y basiliximab no se traslada a otros objetivos, como la supervivencia censurada del injerto y la mortalidad temprana o tardía.

En cuanto a seguridad, la tasa de infecciones bacterianas y fúngicas es similar globalmente entre ambos fármacos. Sin embargo, se ha observado una diferencia en relación con la infección por CMV, con menor incidencia entre los pacientes tratados con basiliximab. Algo parecido sucede con el poliomavirus BK, en especial en relación con la nefropatía causada por este virus, aunque los datos no son consistentes debido al limitado número de casos registrado en la literatura científica.

El cáncer es otro de los aspectos polémicos del uso de timoglobulina. En el metaanálisis se observó un aumento del riesgo oncológico con este fármaco respecto a basiliximab, pero este dato está lastrado por un único estudio de registro (Wang, 2020), en el cual las diferencias son sutiles y en el que, si se excluye el cáncer cutáneo no melanoma, da lugar a diferencias estadísticamente no significativas. Además, en este estudio el grupo tratado con

timoglobulina presenta características diferenciales respecto al grupo de basiliximab que dan lugar a una comparación poco sólida como para demostrar un aumento de la incidencia de cáncer con timoglobulina.

De hecho, en otros estudios, como el de Hall et al, se observa que la incidencia de neoplasias de etiopatogenia vírica, especialmente linfoma no Hodgkin, no se asocia al uso de anticuerpos policlonales a dosis más reducidas, como se emplean en la actualidad. En cuanto a cánceres no relacionados con virus, en dicho estudio solo se observan diferencias significativas en relación con el melanoma, las cuales desaparecen cuando los autores restringen la comparación solo a los pacientes tratados con timoglobulina.

Otras indicaciones

La utilización de timoglobulina en otras situaciones implica reducir tanto la dosis como el número de dosis administradas. El metaanálisis español muestra que la comparación entre dosis convencionales y dosis reducidas no da lugar a diferencias significativas en cuanto a eficacia (Figura 6).

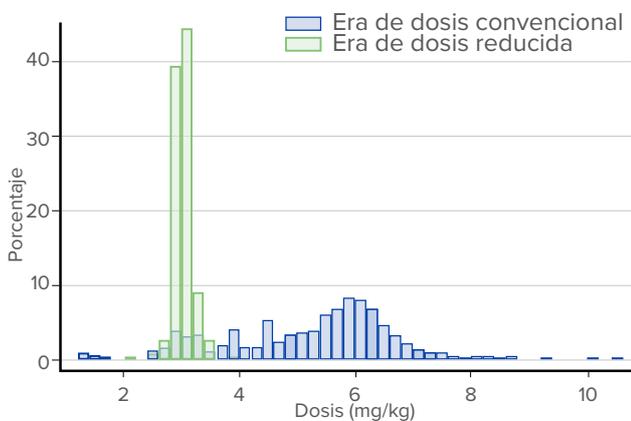
Algunos estudios han comprobado que reducir la dosis no cambia los efectos sobre la depleción de los linfocitos, sino que se observa una diferencia temporal en la repoblación de linfocitos T y otras poblaciones celulares, la cual puede reducir ciertos eventos, entre ellos la infección vírica, tal como muestra un estudio de De Paula et al, en el que la reducción de la dosis de timoglobulina se asoció a una disminución de la incidencia de infección por CMV, teniendo en cuenta que son tasa muy altas porque es un grupo que no usó profilaxis contra el CMV.

Por su parte, el estudio de Von Stein et al, muestra que el uso de dosis más bajas de timoglobulina (3,7 mg/kg) se asocia a menores tasas globales de infección vírica y de infección por CMV que con la dosis estándar (5,2 mg/kg), al tiempo que se mantiene la eficacia del tratamiento (Figura 7).

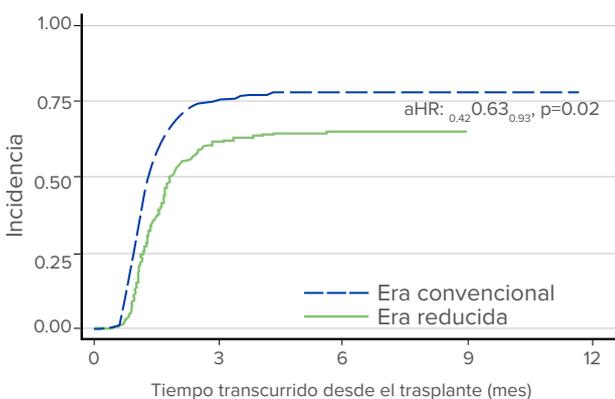
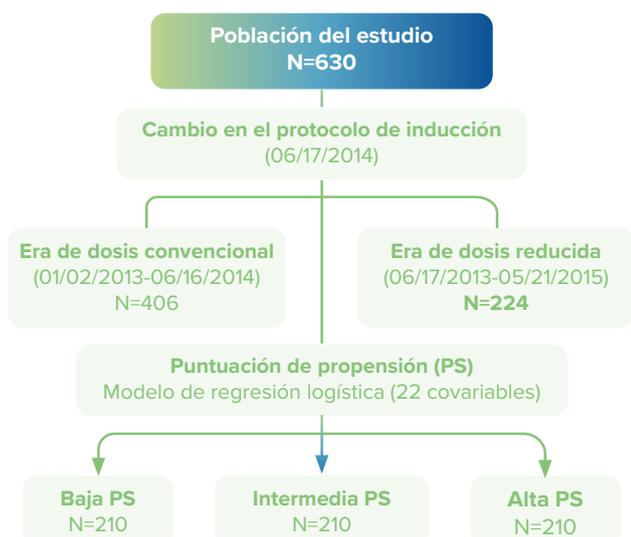
Otro estudio interesante en este sentido es el de Sanchó Calabuig et al, en el que se muestra que dosis de 2,5 mg/kg de timoglobulina, en comparación con basiliximab, consiguen altas tasas de eficacia frente al rechazo agudo, manteniendo similares tasas de infección, incluso teniendo en cuenta que el grupo de timoglobulina está desfavorecido por una mayor presencia de donan-

Timoglobulina a dosis “reducidas”

The influence of Antithymocyte Globulin Dose on the Incidence of CMV Infection in High-risk Kidney Transplant Recipients Without Pharmacological Prophylaxis. M.I. de Paula et al. Transplantation. 2020.



*5.5 mg/kg (4.1–6.2) vs 3.0 mg/kg (2.9–3.1)



Número en riesgo

Era convencional	406	92	81	80	79
Era reducida	224	80	73	72	72

Tiempo transcurrido hasta la primera infección o enfermedad por CMV en receptores de alto riesgo sin profilaxis farmacológica contra el CMV. El cociente de riesgos ajustado (aHR: 0,42,0,63,0,93; P= 0,02) de desarrollar infección o enfermedad por CMV fue menor en los receptores de la era de dosis reducidas que en los de la era de dosis convencionales. CMV, citomegalovirus

Figura 6

tes de criterios expandidos o donantes muy añosos, con mayores creatininas y mayor número de mismatch (MM).

Timoglobulina en otras situaciones clínicas

Existe evidencia de que el uso del tratamiento de inducción, tanto con timoglobulina como con basiliximab, no combinado con esteroides disminuye el riesgo de diabetes postrasplante sin diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los dos regímenes de inducción, tal como mostró el estudio multicéntrico de Thomusch et al en 2016.

Por otra parte, el estudio multicéntrico español de Torres et al (Figura 8), comprobó que la retirada de esteroides a pacientes trasplantados tratados con basiliximab aumenta el riesgo de rechazo.

Otra situación clínica plantea el uso de pautas con everolimus y dosis reducidas de tacrolimus. El estudio TRANSFORM (Pascual et al) demostró que el uso de timoglobulina se asocia a una mejora en los objetivos principales (rechazo agudo comprobado mediante biopsia, tanto solo, como asociado a eGFR <50 ml/min por 1,73 m², pérdida del injerto o muerte), aunque no fue estadísticamente significativa. La misma tendencia se ha observado en otros trabajos, como el de Nunes Fischer et al, donde el uso de timoglobulina se asoció a mejoras más importantes que con basiliximab cuando se combina con inhibidores de mTOR y dosis reducidas de tacrolimus.

Otro aspecto esperanzador, aunque difícil, ha sido el retraso de los inhibidores calcineurínicos, investigado en cuatro estudios. Los resultados muestran que solamente los pacientes que recibieron inducción con timoglobulina en combinación con tacrolimus experimentaron beneficios en términos de rechazo agudo, algo que no se observó entre aquellos que recibieron basiliximab combinado con ciclosporina o tacrolimus, ya que no mejoró la función retrasada del injerto ni el rechazo agudo.

En cuanto a la situación de donantes en asistolia, el estudio de Asderakis et al (Figura 9), distribuyó a los pacientes en tres brazos para recibir inducción con alemtuzumab, basiliximab o timoglobulina. Tanto en términos de supervivencia del injerto como de supervivencia del paciente las tasas más altas se registraron en el grupo de timoglobulina.

Timoglobulina a dosis “reducidas”

Antithymocyte induction dosing and dosing and incidence of opportunistic viral infection using steroid-free maintenance immunosuppression. L. Von Stein et al. Clin Transplant. 2021.

rATG >4.5 mg/kg vs <4.5 mg/kg con tacrolimus, micofenolato y retirada rápida de esteroides

- 76 pacientes dosis baja, X=3.7 mg/kg (±0,6)
- 133 pacientes dosis alta, X=5.2 mg/kg (±0,5)

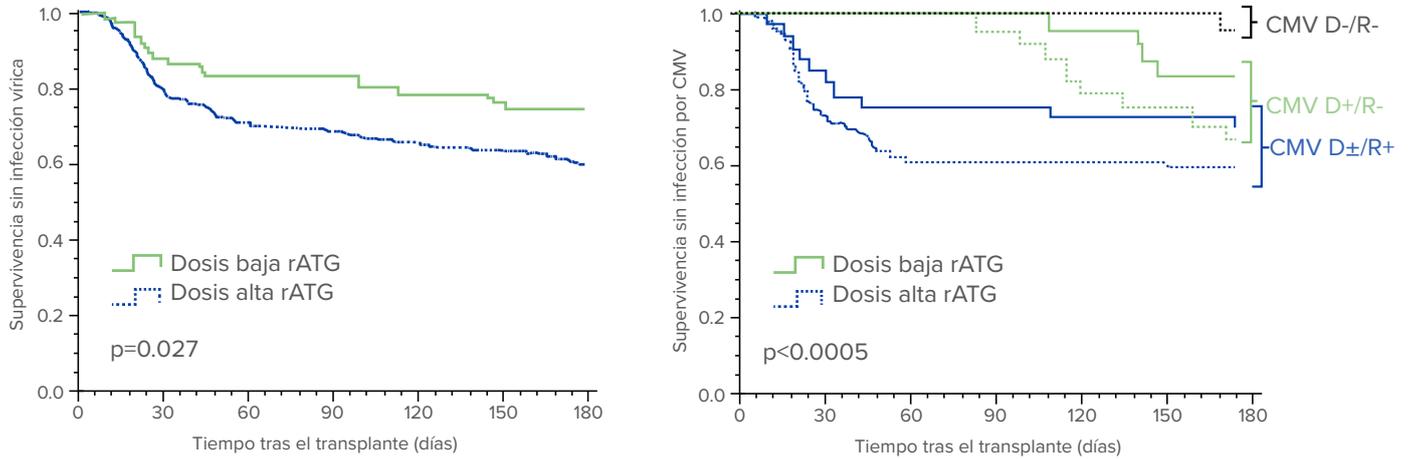


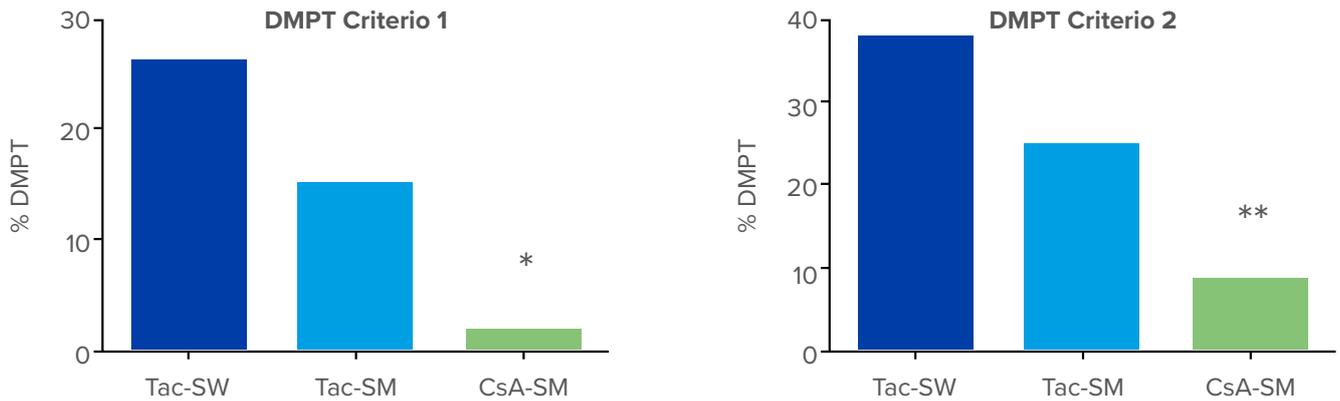
Figura 7

Situaciones clínicas específicas

Pautas sin esteroides / Reducción del riesgo de diabetes mellitus post-trasplante (DMPT)

Ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado

- Basiliximab y MMF:
- TAC y retirada de esteroides en 1 semana (Tac-SW, n=44)
- CsA con minimización de esteroides (CsA-SM, n=42)
- TAC con SM (Tac-SM, n=42)



Variable	Tac-SW (n=41)	Tac-SM (n=39)	Tac-SM (n=39)	P
DMPT (%)				
Criterio 1 (glucosa en ayunas, HbA1c; uso de medicación)	11/41 (26.8)	6/39 (15.4)	1/38 (2.6)	0.01
Criterio 2: criterio 1 + PTDM no enmascarado	14/37 (37.8)	9/35 (25.7)	3/31 (9.7)	0.03
Antidiabéticos orales y/o tratamiento con insulina (%)	8 (20)	6 (15.4)	1 (2.6)	0.06
Tratamiento con insulina	2 (5)	1 (2.6)	0	0.4
Rechazo agudo (%)	5/44 (11.4)	2/42 (4.8)	9/42 (21.4)	0.07

A. Torres et al. Kidney Int Rep. 2018.

Figura 8

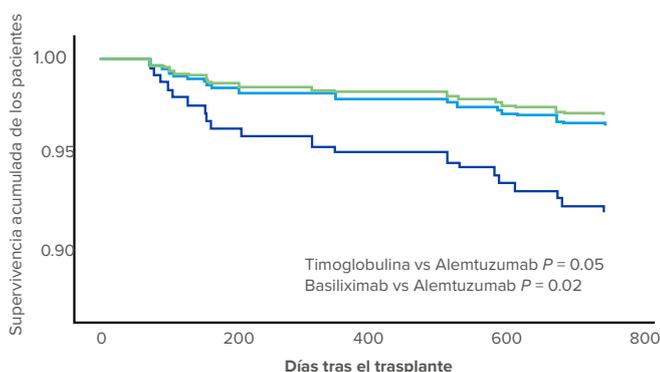
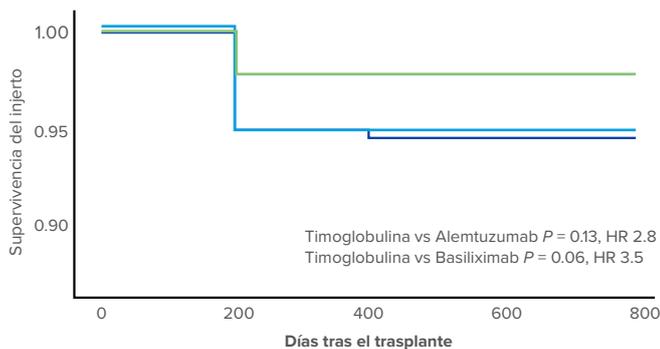
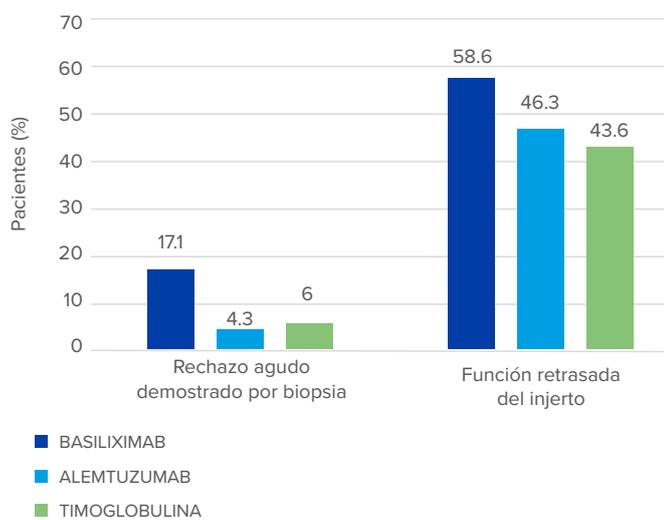
Situaciones clínicas específicas Función retrasada del injerto / DAC

Thymoglobulin Versus Alemtuzumab Versus Basiliximab Kidney Transplantation From Donors After Circulatory Death. A. Asderakis et al. *Kidney Int Rep.* 2022

Análisis de datos de 414 trasplantes renales de donantes tras muerte circulatoria (274 del ECA 3C y 140 de un único centro con los mismos criterios de entrada que el 3C)

3 regímenes de inducción:

- ALEMTUZUMAB + TAC bajas dosis + MMF SIN CS (N=134)
- BASILIXIMAB + TAC dosis estándar + MMF Y CS (N=134)
- THYMO (6 MG/KG) + TAC retardado + MMF Y CS hasta 3 meses (N=140)



Finalmente, el metaanálisis realizado por los nefrólogos españoles demuestra, aunque con un número pequeño de pacientes, al comparar dosis altas con dosis bajas, que la inducción con dosis altas de timoglobulina parecen ser las que disminuyen la función retrasada del injerto.

Por tanto, tanto las dosis altas como las dosis bajas, disminuyen el rechazo agudo, pero se necesitan dosis altas para evitar la función retrasada del injerto.

Conclusiones

- Timoglobulina en pacientes sin elevado riesgo inmunológico es eficaz en la reducción del rechazo agudo, con el mismo perfil de seguridad a corto y largo plazo.
- La reducción de dosis en estos pacientes mantiene la eficacia de timoglobulina y reduce la incidencia de infección vírica postrasplante.
- Más allá del riesgo inmunológico, un amplio rango de pacientes y situaciones clínicas pueden beneficiarse del uso de timoglobulina, especialmente:
 - Pautas sin esteroides
 - Retraso de inhibidores calcineurínicos
 - Pautas de inhibidores de mTOR junto a dosis reducidas de tacrolimus
 - Donante en asistolia controlada

Figura 9

Referencias bibliográficas:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-S155.
- Gabriel M. Danovitch. *Manual de trasplante renal*. Wolters Kluwer. 6ª edición, 2017.
- Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kessaris N, Thaunat O. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int*. 2021;34(6):1005-1018.
- Callemeyn J, Lamarthée B, Koenig A, Koshy P, Thaunat O, Naesens M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int*. 2022;101(4):692-710.
- Hellemans R, Hazzan M, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants: Five-Year Follow-up of a Randomized Study. *Am J Transplant*. 2015;15(7):1923-1932.
- Goumard A, Sautenet B, Bailly E, Miquelstorena-Standley E, Proust B, Longuet H, et al. Increased risk of rejection after basiliximab induction in sensitized kidney transplant recipients without pre-existing donor-specific antibodies - a retrospective study. *Transpl Int*. 2019;32(8):820-830.
- Burkhalter F, Schaub S, Bucher C, Gürke L, Bachmann A, Hopfer H, et al. A Comparison of Two Types of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Immunological High-Risk Kidney Recipients: A Prospective Randomized Control Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165233.
- Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR, Sadaka B, Girnita A L, Mogilishetty G, et al. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3142-3154.
- Pilch NA, Taber DJ, Moussa O, Thomas B, Denmark S, Meadows HB, et al. Prospective randomized controlled trial of rabbit antithymocyte globulin compared with IL-2 receptor antagonist induction therapy in kidney transplantation. *Ann Surg*. 2014;259(5):888-893.
- Wang L, Motter J, Bae S, Ahn JB, Kanakry JA, Jackson J, et al. Induction immunosuppression and the risk of incident malignancies among older and younger kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Clin Transplant*. 2020 Dec;34(12):e14121.
- Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1051-7.
- De Paula MI, Bae S, Shaffer AA, Garonzik-Wang J, Felipe CR, Cristelli MP, et al. The Influence of Antithymocyte Globulin Dose on the Incidence of CMV Infection in High-risk Kidney Transplant Recipients Without Pharmacological Prophylaxis. *Transplantation*. 2020 Oct;104(10):2139-2147.
- Von Stein L, Leino AD, Pesavento T, Rajab A, Winters H. Antithymocyte induction dosing and incidence of opportunistic viral infections using steroid-free maintenance immunosuppression. *Clin Transplant*. 2021 Jan;35(1):e14102.
- Sancho Calabuig A, Gavela Martínez E, Kanter Berga J, Beltrán Calatán S, Avila Bernabeu AI, Pallardó Mateu LM. Safety and efficacy of induction treatment with low thymoglobulin doses in kidney transplantation from expanded-criteria donors. *Transplant Proc*. 2015 Jan-Feb;47(1):50-3.
- Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3006-3016.
- Torres A, Hernández D, Moreso F, Serón D, Burgos MD, Pallardó LM, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep*. 2018 Jul 11;3(6):1304-1315.
- Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, Chadban S, Oppenheimer F, Sommerer C, Oberbauer R, Watarai Y, Legendre C, Citterio F, Henry M, Srinivas TR, Luo WL, Marti A, Bernhardt P, Vincenti F; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul;29(7):1979-1991.
- Nunes Ficher K, Dreige Y, Gessolo Lins PR, Nicolau Ferreira A, Toniato de Rezende Freschi J, Linhares K, et al. Long-term Efficacy and Safety of Everolimus Versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus. *Transplantation*. 2022 Feb 1;106(2):381-390.
- Asderakis A, Sabah TK, Watkins WJ, Khalid U, Szabo L, Stephens MR, et al. Thymoglobulin Versus Alemtuzumab Versus Basiliximab Kidney Transplantation From Donors After Circulatory Death. *Kidney Int Rep*. 2022 Jan 14;7(4):732-740.

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 antitimocitos 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 clínica 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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: <i>linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia</i> Frecuente: <i>neutropenia febril</i>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Frecuentes: <i>diarrea, disfagia, náuseas, vómitos</i>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Muy frecuente: <i>fiebre</i> Frecuente: <i>escalofríos</i> Poco frecuentes: <i>reacciones asociadas a la perfusión (reacciones asociadas a la perfusión (RAPs))*</i>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Frecuentes: <i>aumento de transaminasas*</i> Poco frecuentes: <i>daño hepatocelular, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática*</i> No conocida: <i>hiperbilirrubinemia</i>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	Poco frecuentes: <i>enfermedad del suero*, síndrome de liberación de citoquinas (SLC)*, reacción anafiláctica</i>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Muy frecuentes: <i>infección (que incluye reactivación de la infección)</i> Frecuentes: <i>sepsis</i>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	Frecuentes: <i>mialgia</i>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</u>	Frecuentes: <i>cáncer, linfomas (que pueden ser mediados por virus), neoplasmas malignos (tumores sólidos)</i> Poco frecuentes: <i>trastornos linfoproliferativos</i>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	Frecuentes: <i>disnea</i>
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	Frecuentes: <i>prurito, rash</i>
<u>Trastorno vascular</u>	Frecuente: <i>hipotensión</i>

*= 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 notificado 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 Sobredosis.** Una sobredosis 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 Período 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 asepticas 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.



sanofi


Timoglobulina®
Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos