

¿Cómo individualizar la inducción en el trasplante renal con Timoglobulina?

Posicionamiento terapéutico en base a la experiencia clínica

Dra. Natalia Polanco Fernández

Servicio de Nefrología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Optimización del paciente de alto riesgo con Timoglobulina

Dr. Fritz Diekmann

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Clínic
Barcelona

La inducción con Timoglobulina en pacientes de bajo riesgo, ¿es posible?

Dra. Asunción Sancho Calabuig

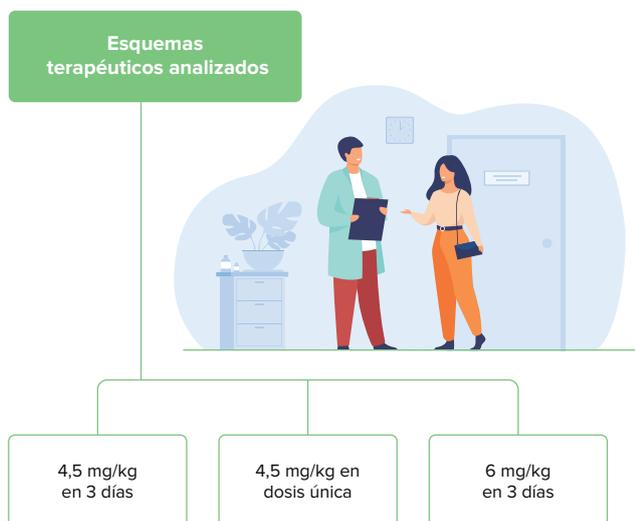
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Doctor Peset
Valencia

Posicionamiento terapéutico en base a la experiencia clínica

Natalia Polanco Fernández
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Timoglobulina es un tratamiento inmunosupresor con diferentes indicaciones en trasplante renal. Según su ficha técnica, la dosis acumulada de Timoglobulina puede llegar hasta 13,5 mg/kg en el caso de su uso en prevención y hasta 21 mg/kg en caso de su uso como tratamiento del rechazo en trasplante renal. Sin embargo, se desconoce actualmente cuáles son la dosis y el esquema terapéutico óptimos para este fármaco, ya que existen pocos trabajos que hablen de este tema.¹

Un estudio llevado a cabo en pacientes tratados con Timoglobulina como terapia de inducción mostró que los tres esquemas terapéuticos analizados (4,5 mg/kg en 3 días, 4,5 mg/kg en dosis única y 6 mg/kg en 3 días) tenían la misma eficacia en cuanto a la prevención de episodios de rechazo agudo durante el primer año tras el trasplante. Sin embargo, los pacientes que recibieron la dosis de 4,5 mg/kg de Timoglobulina en 3 días presentaron significativamente menos complicaciones, como infecciones o reingresos hospitalarios.² (Figura 1)



Los pacientes que recibieron la dosis de 4,5 mg/kg de Timoglobulina en 3 días presentaron significativamente menos complicaciones, como infecciones o reingresos hospitalarios.²

Figura 1

Más recientemente, un metaanálisis y revisión sistemática que incluyó a más de 3600 pacientes que habían recibido dosis $\leq 4,5$ mg/kg, 4,6-6 mg/kg o >6 mg/kg, mostró que la incidencia de rechazo agudo fue menor entre los pacientes que habían recibido las dosis más bajas. En cuanto a retraso en la función del injerto, supervivencia del injerto y supervivencia del paciente, no se observaron diferencias entre las dosis, pero sí las hubo en términos de toxicidad³.

Los autores de este estudio, por tanto, sugirieron el uso de dosis inferiores a **4,5 mg/kg en inducción como una dosis eficaz y con mejor perfil de seguridad**, aunque apuntaron que debe considerarse el sesgo en la selección de los pacientes por la falta de aleatorización de los estudios incluidos.³

Usos clínicos de Timoglobulina en el trasplante renal

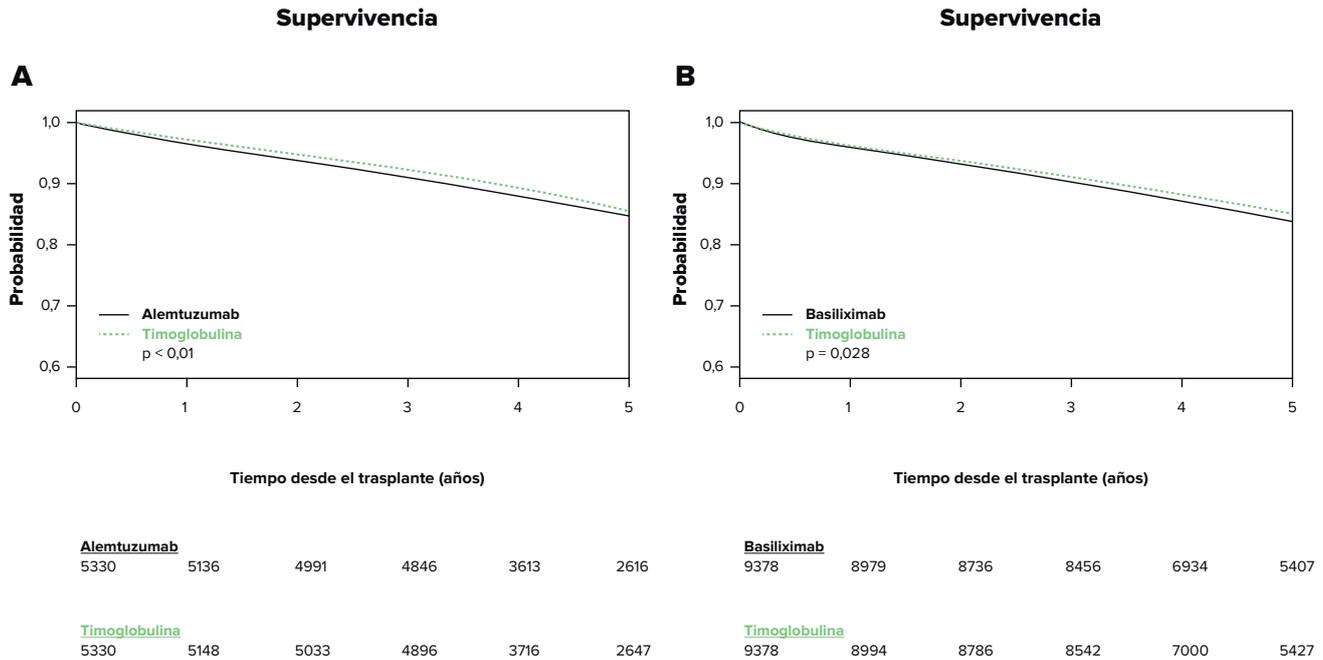
En pacientes con trasplante renal, Timoglobulina puede ser administrada como tratamiento de inducción para la prevención del rechazo agudo o como tratamiento del mismo.

Tratamiento de inducción, para la prevención del rechazo agudo

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de Timoglobulina para prevenir el rechazo agudo del trasplante renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo inmunológico.

En un estudio de registro que comparó Timoglobulina *versus* basiliximab y *versus* alemtuzumab, los pacientes que recibieron Timoglobulina tuvieron una mayor supervivencia (Figura 2) y, en general, mejores resultados que los que fueron tratados con alemtuzumab o basiliximab.⁴

Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para Timoglobulina-alemtuzumab (A) y Timoglobulina-basiliximab (B).



Koyawala N, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul;28(7):2188-2200.

Figura 2

Tratamiento de inducción, para minimizar el riesgo de retraso de la función del injerto

Además de causar la depleción de los linfocitos, Timoglobulina puede contribuir en la inhibición de la migración y adhesión leucocitaria, por lo que podría minimizar en cierta forma el daño tisular que tiene lugar durante los procesos de isquemia-reperusión. Por ello, se ha planteado que Timoglobulina podría tener un papel en el control del riesgo de retraso de la función del injerto. En un estudio del año 2003, en el que 58 pacientes receptores de trasplante renal de cadáver fueron aleatorizados a recibir Timoglobulina intraquirúrgica antes de la reperusión o posquirúrgica, se determinó que cuando esta se administraba de manera intraquirúrgica la incidencia de retraso de la función del injerto era menor (14,8%) que cuando se hacía posquirúrgica (35,5%).⁵ **(Figura 3)**

Incidencia de retraso de la función del injerto, rechazo, enfermedad por CMV y duración de la estancia postrasplante

	Intraoperatorio (n=27) (%)	Posoperatorio (n=31) (%)
Retraso en la función del injerto	4 (14,8) ^a	11 (35,5)
Episodios de rechazo	1 (3,7)	5 (16)
Episodios de rechazo celular	1 (3,7)	2 (6,5)
Episodios de rechazo humoral (%)	0	9,7
Tasa de enfermedad por CMV a los 6 meses (%)	3,7	6,5
Duración de la estancia postrasplante	7,5 ^b	11

^aP<0,05

^bP=0,02

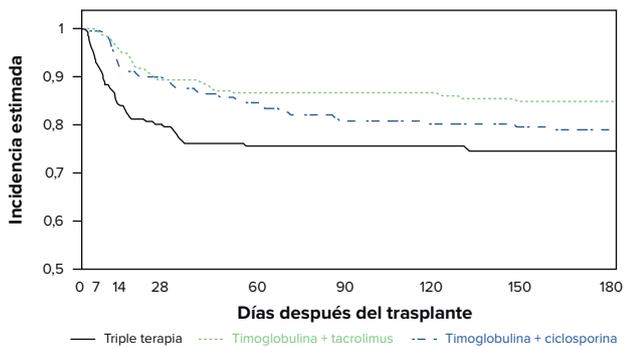
CMV, citomegalovirus

Goggins WC, et al. *Transplantation.* 2003 Sep 15;76(5):798-802

Figura 3

En pacientes con riesgo de retraso de la función del injerto, esta función de Timoglobulina también permite retrasar el inicio de tratamiento con tacrolimus. Con el fin de conocer si Timoglobulina tiene la capacidad de prevenir el rechazo agudo del injerto en pacientes en los que el inicio de tacrolimus está programado de forma tardía, se realizó un estudio prospectivo en 555 pacientes con trasplante renal y riesgo inmunológico intermedio-bajo, aleatorizados a recibir triple terapia (tacrolimus + azatioprina + corticosteroides), inducción con Timoglobulina e inicio tardío de tacrolimus o inducción con Timoglobulina e inicio tardío de ciclosporina. Los pacientes tratados con Timoglobulina e inicio tardío de tacrolimus fueron los que presentaron una incidencia de rechazo del injerto significativamente menor (Figura 4).⁶

Análisis de Kaplan-Meier de la incidencia y el tiempo transcurrido hasta el primer rechazo agudo comprobado por biopsia durante 6 meses.



Charpentier B, et al. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844-51.

Figura 4

Tratamiento de rechazo agudo

Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, se utiliza Timoglobulina como terapia de rescate en el rechazo agudo mediado por linfocitos T cuando no hay respuesta a esteroides o en recurrencias posteriores.⁷

En una revisión de la Cochrane del año 2007 que analizó el uso de anticuerpos monoclonales y policlonales en el rechazo agudo en el trasplante renal, y se comprobó que Timoglobulina en comparación con los esteroides tenía una menor incidencia de fallos de tratamiento y de recurrencias de rechazo.⁸

CONCLUSIONES

- El uso de Timoglobulina en inducción con el objetivo de prevenir el desarrollo de rechazo agudo es eficaz especialmente en pacientes de moderado-alto riesgo inmunológico.
- Su uso en inducción en protocolos con inicio tardío de tacrolimus ha mostrado **eficacia en la prevención del rechazo agudo**.
- Timoglobulina se ha mostrado eficaz como opción terapéutica en el **rechazo agudo mediado por células T**.
- La minimización de las dosis acumuladas de Timoglobulina en relación con las pautas clásicas de dosis elevadas parece **eficaz y con un mejor perfil de seguridad**.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica Timoglobulina. **2.** Nafar M, Dalili N, Poor-Reza-Gholi F, Ahmadpoor P, Samadian F, Samavat S. The appropriate dose of thymoglobulin induction therapy in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Jun;31(6). **3.** Mohammadi K, Khajeh B, Dashti-Khavidaki S, Shab-Bidar S. Association between cumulative rATG induction doses and kidney graft outcomes and adverse effects in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Sep;21(9):1265-1279. **4.** Koyawala N, Silber JH, Rosenbaum PR, Wang W, Hill AS, Reiter JG, et al. Comparing Outcomes between Antibody Induction Therapies in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):2188-2200. **5.** Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoﬀ-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Sep 15;76(5):798-802. **6.** Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844-51. **7.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. **8.** Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 20;7(7):CD004756.

Optimización del paciente de alto riesgo con Timoglobulina

Fritz Diekmann
Hospital Clínic, Barcelona

Los objetivos de las diferentes terapias de inducción son:

- Principalmente, prevenir el rechazo agudo del injerto, especialmente en aquellos pacientes de riesgo inmunológico alto;
- Y tratar de minimizar el uso de inhibidores de la calcineurina en pacientes con retraso de la función del injerto;
- Todo ello tratando de no incrementar el riesgo de infecciones ni la toxicidad.

Uso de Timoglobulina en pacientes de alto riesgo inmunológico

Un estudio prospectivo, internacional y aleatorizado comparó ciclos cortos de Timoglobulina (n=141) y basiliximab (n=137) en pacientes con alto riesgo de rechazo agudo o retraso de la función del injerto que recibieron un trasplante renal y que estaban tomando ciclosporina, micofenolato y prednisona. Los pacientes tratados con Timoglobulina tuvieron mejores resultados para rechazo agudo comprobado por biopsia y rechazo tratado con anticuerpos (Figura 1).¹

Endpoints de eficacia 12 meses después del trasplante.

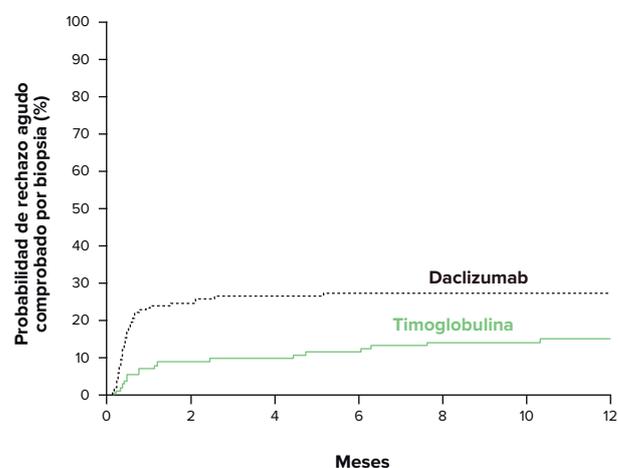
Resultado	Timoglobulina (n=141)	Basiliximab (n=137)	Valor de p
Rechazo agudo comprobado por biopsia, n (%)	22 (15,6)	35 (25,5)	0,02
Rechazo tratado con anticuerpos, n (%)	2 (1,4)	11 (8,0)	0,005

Tabla extraída y adaptada de: Brennan DC, et al. N Engl J Med. 2006 Nov 9;355(19):1967-77

Figura 1

En el año 2009 se publicaron los resultados de un estudio en el que 227 pacientes de alto riesgo, que estaban a punto de recibir un trasplante renal, fueron aleatorizados a tratamiento con Timoglobulina o daclizumab, y tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y esteroides. No se observaron diferencias en la supervivencia del injerto, pero sí en la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia entre los dos grupos, con una mayor eficacia de Timoglobulina en esta población de alto riesgo (Figura 2).²

Probabilidad acumulada de rechazo agudo comprobado por biopsia (%)



Noël C, et al. J Am Soc Nephrol. 2009 Jun;20(6):1385-92

Figura 2

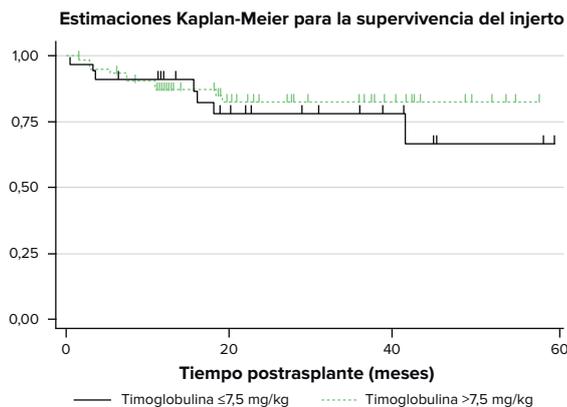
¿Qué dicen las guías clínicas sobre la terapia de inducción?

Las recomendaciones publicadas en las guías clínicas KDIGO sugieren la inducción con basiliximab, como terapia rutinaria, reservando la inducción con depleción de linfocitos para casos de alto riesgo. Sin embargo, los autores de una revisión de la literatura constataron que estas recomendaciones se hicieron en base a estudios que utilizaban regímenes de mantenimiento obsoletos, y que **la inducción con anticuerpos antilinfocitarios marcaba la diferencia en la terapia de inducción, consiguiendo disminuir en casi un 50% el riesgo de rechazo agudo del injerto cuando se empleaba Timoglobulina en comparación con basiliximab.** Por este motivo los autores de este estudio postularon la necesidad de nuevas guías clínicas en esta población de pacientes.³

¿Cuál es la dosis óptima en la inducción con Timoglobulina?

Con el fin de evaluar el efecto de las dosis de Timoglobulina sobre los resultados del injerto en pacientes de alto riesgo con trasplante renal, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 96 pacientes adultos que recibieron trasplantes repetidos (85%) o tenían >40% de anticuerpos reactivos contra panel (PRA) (19%) y se mantuvieron en tacrolimus, micofenolato y esteroides. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Timoglobulina a una dosis $\leq 7,5$ mg/kg (n=33) o Timoglobulina a una dosis $>7,5$ mg/kg (n=63). No se observaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia del injerto, incidencia de rechazo agudo o función renal a los 12 meses del trasplante, según los valores de creatinina (Figura 3).⁴

Estimación de la supervivencia del injerto según las dosis de Timoglobulina.



Gurk-Turner C, et al. *Transplantation*. 2008 May 27;85(10):1425-30.

Figura 3

Inducción y efectos adversos

Infecciones

En el estudio antes mencionado, en el que se compararon los tratamientos con Timoglobulina o daclizumab en pacientes de alto riesgo que estaban a punto de recibir un trasplante renal, la proporción de pacientes que experimentaron episodios infecciosos bacterianos fue idéntica en ambos grupos. Sin embargo, el porcentaje de infecciones por citomegalovirus (CMV) que

requirieron tratamiento fue más frecuente en el grupo de Timoglobulina que en el grupo de daclizumab (18,6 vs. 10,5%; $p=0,093$).²

Por otra parte, en un estudio que comparó el tratamiento con basiliximab vs. el tratamiento con Timoglobulina en pacientes con trasplante renal y bajo riesgo inmunológico, el 64,7% de los pacientes en el grupo de basiliximab tuvo uno o más episodios infecciosos en comparación con el 86,0% en el grupo de Timoglobulina. Seis pacientes del grupo de basiliximab informaron infección por CMV, en comparación con 19 pacientes del grupo de Timoglobulina. Sin embargo, la incidencia de infección sintomática por CMV fue similar entre los dos grupos (6 vs. 12%, respectivamente).⁵

Debido a que en la práctica clínica se conoce este riesgo de infección con el tratamiento de inducción, siempre se debe ajustar la profilaxis en función de este. **Es por ello que un aspecto importante que hay que tener en cuenta es el uso de medicación concomitante y su influencia sobre las infecciones.**

Un estudio del 2016 que evaluó el impacto de la inmunosupresión basada en mTORi sobre el riesgo de infección por CMV, concluyó que su uso protege contra la infección por CMV en pacientes con trasplante renal, permitiendo evitar la profilaxis antiviral en aquellos que reciben inmunosupresión de alta intensidad con Timoglobulina, entre otras terapias.⁶

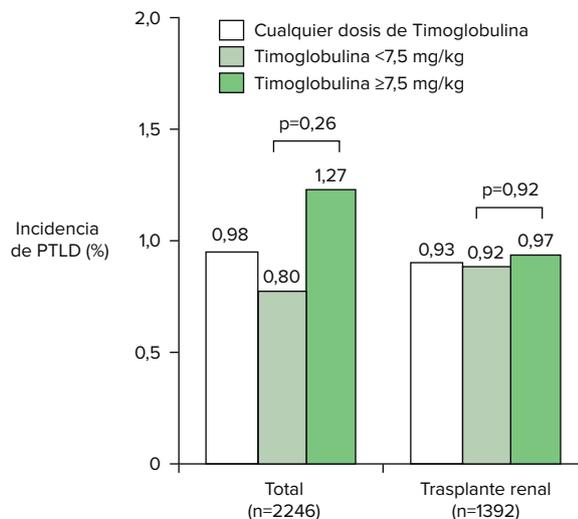
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido

Un análisis de Cox multivariado de 38.519 trasplantes primarios de riñón comparó la incidencia de trastornos linfoproliferativos en el postrasplante (PTLD), supervivencia del injerto y supervivencia del paciente entre los grupos de inducción con anticuerpo monoclonal o policlonal, con anticuerpo frente al receptor de la IL-2 (IL-2) o sin inducción.⁷

La incidencia real de PTLD fue del 0,85% en 2713 pacientes tratados con anticuerpo monoclonal, 0,81% en 4343 de los tratados con anticuerpo policlonal, 0,50% en 7800 de los tratados con anti-IL-2 y 0,51% en 23.663 trasplantados que no recibieron terapia de inducción (p=0,02).⁷

Una actualización más reciente concluyó que, en general, el riesgo de PTLD tras la inducción con Timoglobulina con los regímenes de dosificación modernos y en las condiciones de manejo actuales, no parece ser un factor que contribuya de manera importante al balance beneficio-riesgo (Figura 4).⁸

Análisis agrupado de la incidencia de PTLD en pacientes tratados con Timoglobulina tras el trasplante.



PTLD, trastornos linfoproliferativos en el postrasplante

Adaptado de: Hertig A, Zuckermann A. *Transpl Immunol.* 2015 Jun;32(3):179-87

Figura 4

CONCLUSIONES

- La terapia de inducción con **anticuerpos anti-linfocitos T en pacientes con alto riesgo** inmunológico es la **terapia habitual y recomendada**.
- El uso de Timoglobulina se puede optimizar empleando dosis **acumuladas ≤7,5 mg/kg**.
- Para la profilaxis de enfermedad por CMV con valganciclovir se debe **valorar el efecto de un mTORi en la prevención**.
- Las **tasas de PTLD** con los regímenes de Timoglobulina modernos **no parecen ser una barrera para la inducción con Timoglobulina**.

REFERENCIAS

1. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006 Nov 9;355(19):1967-77.
2. Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;20(6):1385-92.
3. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017 Jan;17(1):22-27.
4. Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, Kukuruga D, Drachenberg C, Haririan A. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008 May 27;85(10):1425-30.
5. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant.* 2002 Jan;2(1):48-56.
6. Cervera C, Cofan F, Hernandez C, Soy D, Marcos MA, Sanclemente G, et al. Effect of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving polyclonal antilymphocyte globulins: a propensity score-matching analysis. *Transpl Int.* 2016 Nov;29(11):1216-1225.
7. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003 Nov 15;76(9):1289-93.
8. Hertig A, Zuckermann A. Rabbit antithymocyte globulin induction and risk of post-transplant lymphoproliferative disease in adult and pediatric solid organ transplantation: An update. *Transpl Immunol.* 2015 Jun;32(3):179-87

La inducción con Timoglobulina en pacientes de bajo riesgo, ¿es posible?

Asunción Sancho Calabuig
Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

La inducción en el trasplante renal no es algo homogéneo, ya que no existe uniformidad en la definición del riesgo inmunológico, lo que hace que en iguales circunstancias se utilicen diferentes pautas de tratamiento.¹⁻³

La clasificación del riesgo de los pacientes es compleja y depende de:⁴

- Riesgo **dependiente del receptor**: factores de riesgo inmunológico (Re-Tx, HLA, DSA, ABOi) que se contraponen muchas veces con la comorbilidad y el aumento del riesgo de infecciones.
- Riesgo **dependiente del donante**: donante vivo o cadáver, con criterios expandidos o no, con asistolia controlada o no controlada, que presente fallo renal agudo, etc.
- Riesgo **dependiente del órgano**: masa nefronal trasplantada.

Teniendo en cuenta todos los factores mencionados se debe intentar elegir el mejor protocolo para la pareja donante-receptor.⁵⁻⁷

Uso de Timoglobulina en pacientes de bajo riesgo inmunológico y función retrasada del injerto

En receptores de bajo riesgo inmunológico

En pacientes de bajo riesgo inmunológico, Timoglobulina puede ofrecer beneficio en:

- **Pacientes en los que se busca minimizar la inmunosupresión de mantenimiento**, ya sea por la suspensión de esteroides con ciclosporina-tacrolimus⁸⁻¹⁰, por la reducción de dosis del anticalcineurínico combinado con mTORi¹¹ o por la suspensión del anticalcineurínico.¹²

- **Pacientes en los que se busca posponer la introducción del anticalcineurínico**, como ocurre con las asistolias. Sin embargo, esta indicación tiene muy poca evidencia científica.¹³

En donantes con alto riesgo de función retrasada del injerto

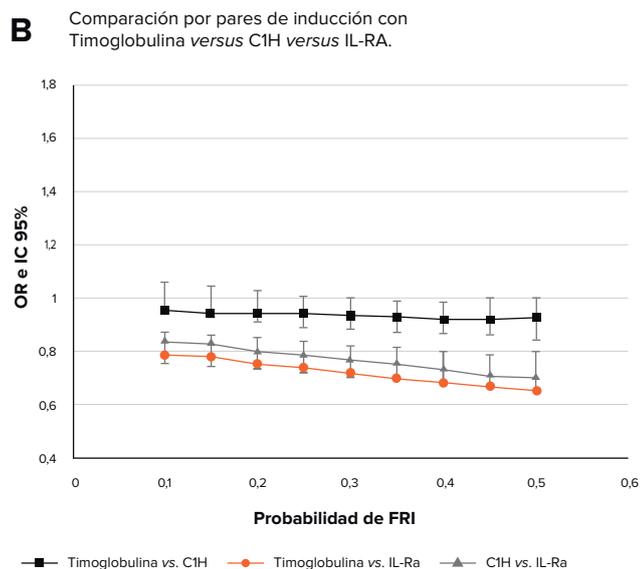
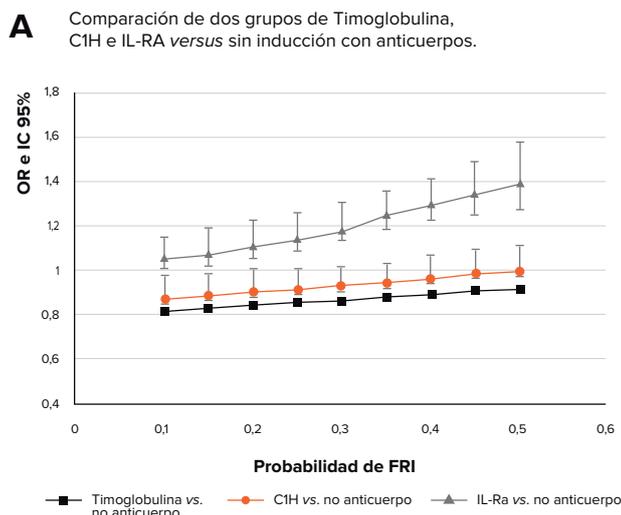
La función retrasada del injerto tiene origen en la lesión de isquemia-reperfusión, y en la capacidad que tiene el injerto de resolverla, pudiendo impactar de forma negativa en la función y supervivencia del injerto, especialmente durante los tres primeros meses tras el trasplante. Esta condición es altamente prevalente en donantes cadáver y aún más en donación en asistolia controlada¹⁴ y, teniendo en cuenta el perfil de los donantes renales efectivos en España en 2020, se observa un uso creciente de donantes con alto riesgo de desarrollar función retrasada del injerto.¹⁵

Desafortunadamente, existen pocos datos respecto el efecto de la inducción sobre la evolución de injertos con riesgo de función retrasada del injerto. Sin embargo, se realizó un estudio a partir del Registro Americano de Trasplantes Renales, con 115 mil pacientes, en el que se agruparon a los diferentes centros participantes en función del porcentaje de uso de anticuerpos en inducción, a fin de ver cómo se asociaba este uso a los beneficios en la supervivencia del injerto y del paciente.¹⁶

Los resultados indicaron que en **los centros en los que más se utilizan los anticuerpos se favorece la disminución del fracaso del injerto y una mejoría de la mortalidad del paciente**, sobre todo en aquellos con fallo renal agudo, muerte encefálica, asistolia controlada, con criterios estándar y con función retrasada del injerto.¹⁶

La función retrasada del injerto es también un factor de riesgo de rechazo agudo. Se ha visto que con Timoglobulina hay una mayor disminución del riesgo de rechazo en comparación a la inducción con basiliximab, sobretudo en pacientes con mayor riesgo de función retrasada del injerto (**Figura 1**).¹⁷

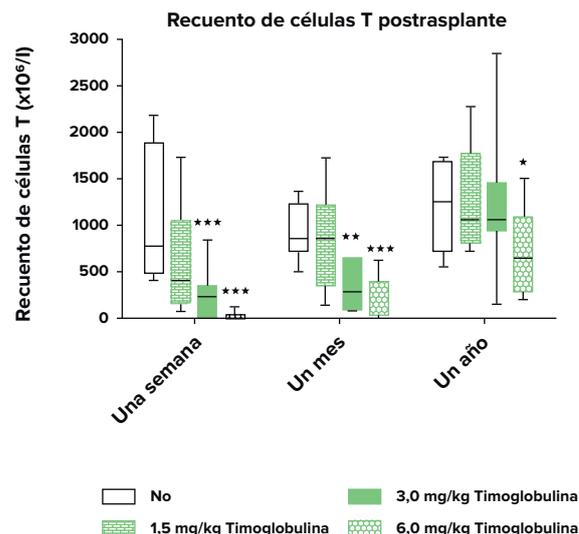
Probabilidad prevista de FRI al año posterior al trasplante



C1H, alemtuzumab; FRI, retraso de la función del injerto; IL-2Ra, antagonista del receptor de IL-2. Ravindra, et al. Am J Transplant. 2019 Mar;19(3):781-789.

Figura 1

Recuento de células T postrasplante.



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en comparación con el grupo sin Timoglobulina Kho MM, et al. Transpl Immunol. 2021 Jun;26(4):186-90

Figura 2

En un ensayo retrospectivo que comparó el uso de anti-CD-25 versus Timoglobulina a dosis elevada (5 mg/kg \pm 1,8) en pacientes con primeros trasplantes, no sensibilizados, >65 años de edad, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de rechazo del injerto ni en la supervivencia de los pacientes.¹⁹

Existen además estudios en los que se asocia la administración de **Timoglobulina pre o intraoperatoria a una disminución de la función retrasada del injerto**, cuando se compara frente a su administración en el periodo posoperatorio.²⁰

Experiencia en el Hospital Universitario Doctor Peset

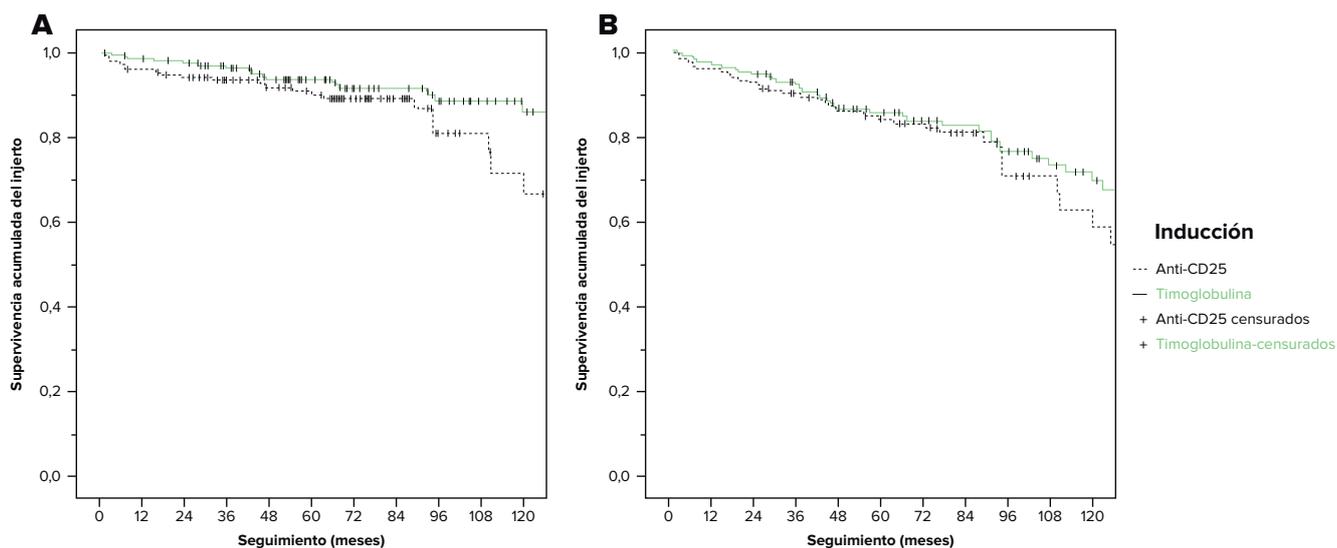
Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 321 trasplantes renales consecutivos de donantes fallecidos con un seguimiento mínimo de 2 años, de los cuales 162 fueron tratados con Timoglobulina a dosis bajas (1,25 mg/kg, en días alternos) y 159 con basiliximab.²¹

A pesar de que el 25% de los pacientes del grupo con

¿Cuál es la dosis óptima de Timoglobulina en pacientes de bajo riesgo?

En pacientes de bajo riesgo se recomienda Timoglobulina a 1,5mg/kg de 1-3 dosis, ya que se ha visto que son eficaces al producir una depleción de los linfocitos T en sangre periférica que dura alrededor de un mes y se mantiene durante los primeros seis meses (Figura 2).¹⁸

Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia de (A) paciente y (B) injerto.



Sancho Calabuig A, et al. *Transplant Proc.* 2015 Jan-Feb;47(1):50-3

Figura 3

Timoglobulina había recibido el trasplante a partir de donantes >70 años y tenía niveles de creatinina más elevados, **la inducción con Timoglobulina en comparación con la inducción con basiliximab se asoció a menor incidencia de rechazo agudo del injerto, incremento ligero de infección por CMV y ninguna diferencia en la supervivencia del paciente y del injerto** ni en la causa de muerte o desarrollo de cáncer a largo plazo (Figura 3).²¹

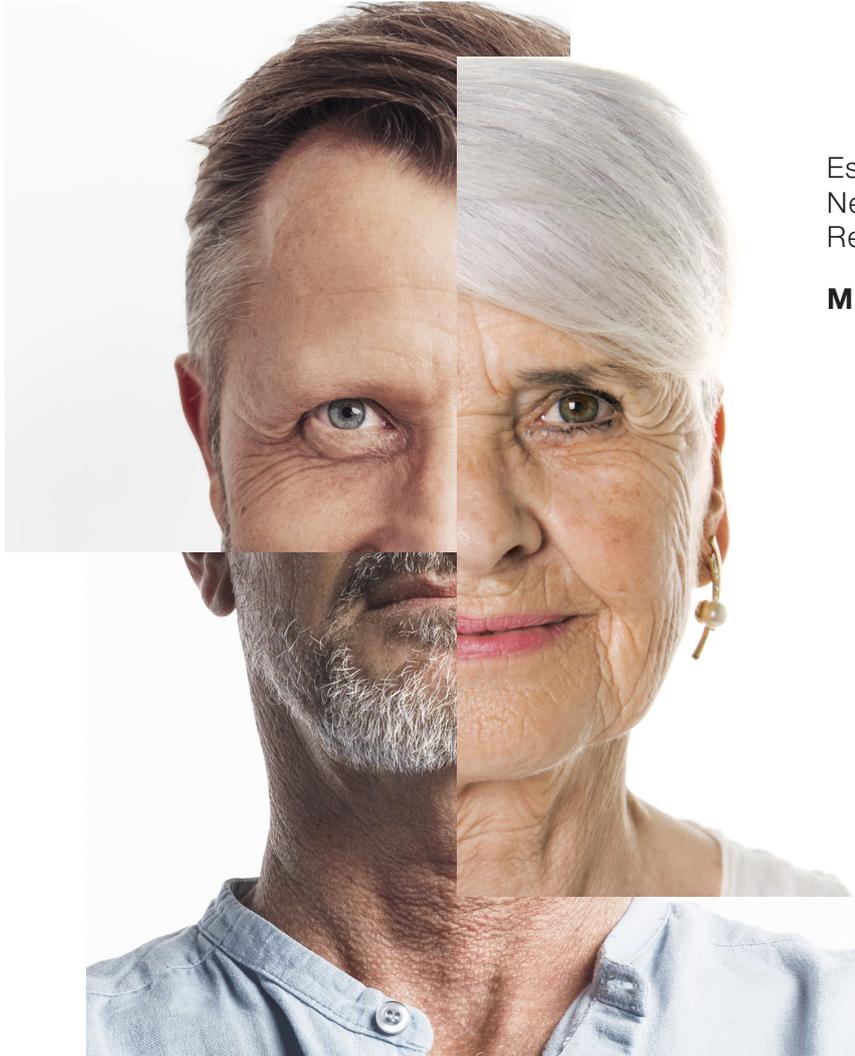
CONCLUSIONES

- La valoración del **riesgo en un trasplante no solo depende del riesgo inmunológico** del receptor.
- En nuestra experiencia, el perfil de receptor de **elevado riesgo médico** y el uso creciente de **donantes con alto riesgo de desarrollar función retrasada del injerto** pueden verse favorecidos por el uso de **Timoglobulina a dosis reducidas en inducción**: disminuye el riesgo de rechazo agudo, permitirá estrategias de minimización en inmunosupresión de mantenimiento y presenta una supervivencia de injerto similar a la de donantes óptimos.
- El **uso de diferentes pautas en inducción dependerá del riesgo de cada pareja donante-receptor** y de la **experiencia de cada centro** en el uso de uno u otro fármaco.
- **Balancear siempre el riesgo-beneficio** derivados del uso de inducción, puesto que su uso incrementará la carga inmunosupresora de nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs*. 2012 Mar 26;72(5):671-83.
2. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2013 Jul;26(7):662-72.
3. Schold J, Poggio E, Goldfarb D, Kayler L, Flechner S. Clinical outcomes associated with induction regimens among retransplant kidney recipients in the United States. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1165-71.
4. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des*. 2020;26(28):3440-3450.
5. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jan;31(1):10-17.
6. Concepcion BP, Forbes RC, Schaefer HM. Older candidates for kidney transplantation: Who to refer and what to expect? *World J Transplant*. 2016 Dec 24;6(4):650-657.
7. Williams AM, Barrett M, Smith AR, Kathawate RG, Woodside KJ, Sung RS. Variable Benefits of Antibody Induction by Kidney Allograft Type. *J Surg Res*. 2020 Apr;248:69-81.
8. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):825-32.
9. Martin ST, Roberts KL, Malek SK, Tullius SG, Vadivel N, De Serres S, et al. Induction treatment with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplant recipients with planned early steroid withdrawal. *Pharmacotherapy*. 2011 Jun;31(6):566-73.
10. Tanriover B, Zhang S, MacConmara M, Gao A, Sandikci B, Ayvaci MU, et al. Induction Therapies in Live Donor Kidney Transplantation on Tacrolimus and Mycophenolate With or Without Steroid Maintenance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun 5;10(6):1041-9.
11. Nashan B. Induction therapy and mTOR inhibition: minimizing calcineurin inhibitor exposure in de novo renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2013 Jul-Aug;27 Suppl 25:16-29.
12. Sánchez-Escuredo A, Alsina A, Diekmann F, Revuelta I, Esforzado N, Ricart MJ, et al. Polyclonal versus monoclonal induction therapy in a calcineurin inhibitor-free immunosuppressive therapy in renal transplantation: a comparison of efficacy and costs. *Transplant Proc*. 2015 Jan-Feb;47(1):45-9.
13. Ruiz-Martínez L, De-Cos-Gómez M, Valero-San-Cecilio R, Rodrigo-Calabia E, Heras-Vicario M, Serrano-Soto M, et al. Usefulness of Delayed Introduction of Tacrolimus in Kidney Transplants Using Type-III Donors After Circulatory Death. *Transplant Proc*. 2019 Mar;51(2):337-340.
14. Guirado L. Does Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobuline®) Have a Role in Avoiding Delayed Graft Function in the Modern Era of Kidney Transplantation? *J Transplant*. 2018 Jul 12;2018:4524837.
15. Memoria Actividad de Donación y Trasplante Renal España 2020. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20RENAL%20ESPA%20C3%91A%202020.pdf>.
16. Williams AM, Barrett M, Smith AR, Kathawate RG, Woodside KJ, Sung RS. Variable Benefits of Antibody Induction by Kidney Allograft Type. *J Surg Res*. 2020 Apr;248:69-81.
17. Ravindra KV, Sanoff S, Vikraman D, Zaaroura A, Nanavati A, Sudan D, Irish W. Lymphocyte depletion and risk of acute rejection in renal transplant recipients at increased risk for delayed graft function. *Am J Transplant*. 2019 Mar;19(3):781-789.
18. Kho MM, Bouvy AP, Cadogan M, Kraaijeveld R, Baan CC, Weimar W. The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2012 Jun;26(4):186-90.
19. Masset C, Boucquemont J, Garandeau C, Buron F, Morelon E, Girerd S, Ladrière M, Mourad G, Garrigue V, Cassuto E, Albano L, Foucher Y, Dantal J; DIVAT Consortium. Induction Therapy in Elderly Kidney Transplant Recipients With Low Immunological Risk. *Transplantation*. 2020 Mar;104(3):613-622.
20. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):586-601.
21. 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.

Para todas las realidades,
estamos aquí. Seguiremos aquí.



Estadíos diferentes.
Necesidades diferentes.
Realidades diferentes.

Misma confianza.

En los estadios más tempranos de la enfermedad renal crónica, el buen control del fósforo sérico en prediálisis y hemodiálisis se relaciona con una prolongación de la supervivencia.¹

Para las fases más avanzadas, contar con soluciones tras un trasplante de riñón que mejoran la supervivencia del injerto², es vital para manejar correctamente a los pacientes.

En Sanofi estamos con el paciente durante los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica, cubriendo todas las necesidades desde el inicio hasta el trasplante y ofreciendo tratamientos para mejorar la realidad de los pacientes.

1. Di Iorio B, *et al.* Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):487-93. 2. Thiyagarajan UM, *et al.* Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. Am J Nephrol 2013;37:586-601.

SANOFI 

Renvela.
carbonato de sevelámero

Timoglobulina
Inmunoglobulina de conejo antiinocitos humanos

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. Cada vial contiene 10mg (0,4 mmoles) de cloruro sódico, de los cuales 3,93 mg son de sodio (0,17 mmoles). 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. 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 ha 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 ha 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 (hematías 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). **Sodio.** Timoglobulina contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'.

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 clínico rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir en los inmunoanálisis con anticuerpos de conejo y con las pruebas de citotoxicidad cruzadas o de panel de anticuerpos reactivos. Timoglobulina puede interferir con las técnicas ELISA. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Timoglobulina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia. Se desconoce si la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se excreta en la leche materna humana. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Timoglobulina. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Debido a las posibles reacciones adversas que se pueden producir durante el periodo de infusión de Timoglobulina, especialmente el SLC, se recomienda que los pacientes no conduzcan ni utilicen máquinas durante el tratamiento con Timoglobulina. **4.8 Reacciones adversas.** A continuación se detallan las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. **La frecuencia de reacciones adversas se define utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** Las reacciones adversas del estudio Multicéntrico Francés de vigilancia poscomercialización se incluyen también en la siguiente tabla. Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de trasplante franceses participaron en el estudio multicéntrico francés de vigilancia poscomercialización (00PTF0). Un total de 240 pacientes participaron en este estudio de cohortes prospectivo y de un solo brazo. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Reacciones adversas que se consideran relacionadas con Timoglobulina identificadas en ensayos clínicos y poscomercialización	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	Muy frecuentes: <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 corticosteroides. **Trastornos hepatobiliares.** También se han notificado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas

sin signos o síntomas clínicos durante la administración de Timoglobulina. Se han notificados casos de insuficiencia hepática secundaria a hepatitis alérgica y reactivación de la Hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplante de células madre como factores de confusión. También se han notificado reacciones adversas locales como dolor en el lugar de la infusión y tromboflebitis periférica. Reacciones adversas debidas a la inmunosupresión. Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones, neutropenia febril y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En raras ocasiones estas infecciones han sido mortales (ver sección 4.4). En raros casos, se ha informado de neoplasias malignas, incluyendo no sólo trastornos linfoproliferativos (LPT) y otros linfomas (los cuales pueden ser ocasionados por virus), sino también tumores sólidos. Algunas veces estos casos van asociados a mortalidad (ver sección 4.4). Estas reacciones adversas siempre estuvieron asociadas a una combinación de varios inmunosupresores. Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4. Población pediátrica. Los datos disponibles en la actualidad son escasos. La información disponible indica que el perfil de seguridad de Timoglobulina en pacientes pediátricos no es fundamentalmente diferente al observado en adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 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. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Glicina. Cloruro sódico. Manitol. **6.2 Incompatibilidades.** No administrar junto con heparina e hidrocortisona en una solución para infusión con glucosa. Según un único estudio de compatibilidad, se ha observado que se produce precipitación con esta combinación de Timoglobulina. En ausencia de otros estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, especialmente soluciones de lípidos, en la misma infusión. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. Se recomienda usarlo inmediatamente después de la dilución para evitar la contaminación microbiana. Si no se utiliza de inmediato, el usuario es responsable de los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso antes de la administración y normalmente no se debería exceder de 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (de clorobutilo). Caja con un vial. **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. Paasheuveleweg 25. 1105 BP Amsterdam. Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 62650. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 7 de Junio de 1999. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2021. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Uso hospitalario. **12. PRECIOS AUTORIZADOS.** Timoglobulina 25mg 1 vial P.V.L.: 160,45 €. P.V.P.: 206,36 €. P.V.P (IVA): 214,61 €. Para más información le rogamos se ponga en contacto con el representante local del titular de la autorización de la comercialización: Sanofi. Torre Diagonal Mar. Telf: 93 4859400. Calle Josep Pla, 2. 08019 Barcelona.

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



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Renvela 0,8 g polvo para suspensión oral **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada sobre contiene 0,8 g de carbonato de sevelámero. **Excipiente(s) con efecto conocido** Este medicamento contiene 8,42 mg de propilenglicol alginato (E405) en cada sobre de 0,8 g. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para suspensión oral. Polvo amarillo pálido. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/l. Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes pediátricos ($>$ de 6 años de edad y con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) $> 0,75$ m²) con enfermedad renal crónica. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. **4.2 Posología y forma de administración Posología Dosis inicial Adultos** La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero para adultos es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas.

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
$> 2,42$ mmol/l ($> 7,5$ mg/dl)	4,8 g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento".

Niños / adolescentes ($>$ de 6 años con un área de superficie corporal (BSA) $> 0,75$ m²) La dosis inicial de carbonato de sevelámero recomendada para niños es entre 2,4 y 4,8 g al día basado en el BSA del paciente. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas o tentempiés.

BSA (m ²)	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas o tentempiés al día
$> 0,75$ hasta $< 1,2$	2,4 g**
$\geq 1,2$	4,8 g**

** Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento".

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrócloruro de sevelámero o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas. **Ajuste de la dosis y mantenimiento** *Adultos Para pacientes adultos, se deben monitorizar los niveles séricos de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria en adultos sea de aproximadamente 6 g al día. ** Niños/adolescentes ($>$ de 6 años con BSA $> 0,75$ m²) Para pacientes pediátricos, los niveles de fósforo sérico se debe controlar y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero según el aumento de BSA del paciente, tres veces al día cada 2-4 semanas hasta alcanzar un nivel de fósforo sérico aceptable, con un seguimiento regular posterior. Dosis pediátrica basada en el BSA (m²)

BSA (m ²)	Dosis inicial	Aumentos de ajuste / disminuciones
$> 0,75$ hasta $< 1,2$	0,8 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,4 g tres veces al día
$\geq 1,2$	1,6 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,8 g tres veces al día

Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas prescritas. **Poblaciones especiales Población de edad avanzada** No se requiere ajuste de dosis en la población de edad avanzada. **Insuficiencia hepática** No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños menores de 6 años o en niños con un BSA por debajo de 0,75 m². No hay datos disponibles. Los pacientes pediátricos con una BSA (m²) $< 1,2$ deben tomar suspensión oral ya que la formulación en comprimidos no está probada con ellos y por tanto no es apropiada para esta población. Forma de administración Vía oral. Cada sobre de 0,8 g de polvo se debe dispersar en 30 ml de agua antes de la administración (ver sección 6.6). La suspensión se debe ingerir en un plazo de 30 minutos después de ser preparada. Renvela se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío. Como alternativa al agua, el polvo se puede mezclar con una pequeña cantidad de bebida o de comida (por ejemplo en 100 gramos/120 ml) y tomarlo en los siguientes 30 minutos. No calentar Renvela polvo (por ejemplo, en el microondas), ni añadirlo a líquidos o alimentos calientes. Para conseguir la dosis correcta, se debe usar la cuchara dosificadora de 0,4 g incluida en el envase de Renvela polvo. En el prospecto se detallan las instrucciones. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipofosfatemia. Obstrucción intestinal. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se ha establecido la seguridad y eficacia del carbonato de sevelámero en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un valor de fósforo sérico $< 1,78$ mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad del carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos: disfagia, trastornos de ingestión, trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares, enfermedad intestinal inflamatoria activa, cirugía mayor del tracto gástrico intestinal. El tratamiento de estos pacientes con Renvela sólo se debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos trastornos se deben controlar. En pacientes que presenten estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con Renvela. **Obstrucción intestinal e íleo/subíleo** En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrócloruro de sevelámero (cápsulas/comprimidos), que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Renvela. Se debe volver a evaluar el tratamiento en pacientes que desarrollen estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves. **Vitaminas liposolubles y déficit de folato** Los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que el carbonato de sevelámero pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos, pero reciben sevelámero se debe evaluar regularmente el estado de las vitaminas séricas A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con enfermedad renal crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se tome aparte de la dosis de carbonato de sevelámero. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se midieron en un ensayo clínico en estos pacientes. En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con carbonato de sevelámero. En pacientes que no toman suplementos de ácido fólico pero que están tomando sevelámero, se debe controlar de manera regular el nivel de folato. **Hipocalcemia/hipercalcemia** Los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. El carbonato de sevelámero no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario. **Acidosis metabólica** Los pacientes con ERC están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda, por lo tanto, la monitorización de los niveles de bicarbonato sérico. **Peritonitis** Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con hidrócloruro de sevelámero se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo de sevelámero que en el grupo de control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitorizados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis. **Hipotiroidismo** Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se coadministra carbonato de sevelámero junto con levotiroxina (ver sección 4.5). **Hiperparatiroidismo** Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH). **Alteraciones gastrointestinales inflamatorias** Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal), asociadas a la presencia de cristales de sevelámero (ver sección 4.8). Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción de sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con carbonato de sevelámero. **Excipientes** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Diálisis** No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis. **Ciprofloxacino** En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrócloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con hidrócloruro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, carbonato de sevelámero no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino. **Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante** Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrócloruro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo,

rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. **Levotiroxina** En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrocóloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina. **Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos** Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Renvela, y se debe considerar realizar un control sanguíneo. **Inhibidores de la bomba de protones** Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. **Biodisponibilidad** El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos. **Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol** En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocóloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto. **Lactancia** Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer. **Fertilidad** No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales muestran que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 5\%$ de los pacientes) se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. **Tabla de reacciones adversas** La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocóloruro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocóloruro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocóloruro de sevelámero) y 128 pacientes con ERC que no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocóloruro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero). En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia post-comercialización incluidas por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal			Obstrucción intestinal, íleo/subíleo, perforación intestinal ¹ , hemorragia gastrointestinal ¹ , ulceración intestinal ¹ , necrosis gastrointestinal ¹ , colitis ¹ , masa intestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino ¹

*experiencia post-comercialización ¹Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Población pediátrica En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para 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** El hidrocóloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Alginato de propilenglicol (E405), Sabor a Crema cítrica, Cloruro de sodio, Sucralosa, Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. **Después de la reconstitución** La suspensión oral reconstituida se debe administrar en un plazo de 30 minutos. Desechar el sobre 24 horas después de su apertura. **6.4 Precauciones especiales de conservación** El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Sobre de copolímero de etileno y ácido metacrílico, poliéster, LDPE (por sus siglas en inglés) y laminado de aluminio, con un precinto térmico. Cada sobre contiene 0,8 g de carbonato de sevelámero. Cada caja contiene 90 sobres y una cuchara dosificadora para medir la dosis de 0,4 g de polvo. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** El polvo se debe dispersar en 30 ml de agua por sobre antes de la administración. El polvo en suspensión es de color amarillo pálido y tiene sabor a cítricos. El polvo también se puede mezclar con bebidas frías o alimentos sin calentar (ver sección 4.2). El polvo no se debe calentar (por ejemplo, en el microondas). 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. Paasheuveweg 25 1105 BP Amsterdam Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/521/008 90 sobres. EU/1/09/521/009 90 sobres (con cuchara dosificadora). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 10/junio/2009 Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre 2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> **11. FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO** Renvela 0,8 g polvo para suspensión oral. P.V.P.: 70,70 €. P.V.P. (IVA): 73,53 €. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Renvela 2,4 g polvo para suspensión oral **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero. **Excipiente(s) con efecto conocido** Este medicamento contiene 25,27 mg de propilenglicol alginato (E405) en cada sobre de 2,4 g. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para suspensión oral. Polvo amarillo pálido. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/l. Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes pediátricos ($>$ de 6 años de edad y con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) $> 0,75$ m²) con enfermedad renal crónica. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. **4.2 Posología y forma de administración Posología Dosis inicial Adultos** La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero para adultos es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas.

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
$> 2,42$ mmol/l ($> 7,5$ mg/dl)	4,8 g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento".

Niños / adolescentes ($>$ de 6 años con un área de superficie corporal (BSA) $> 0,75$ m²) La dosis inicial de carbonato de sevelámero recomendada para niños es entre 2,4 y 4,8 g al día basado en el BSA del paciente. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas o tentempiés.

BSA (m ²)	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas o tentempiés al día
$> 0,75$ hasta $< 1,2$	2,4 g**
$\geq 1,2$	4,8 g**

** Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento".

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrócloruro de sevelámero o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas. **Ajuste de la dosis y mantenimiento** *Adultos Para pacientes adultos, se deben monitorizar los niveles séricos de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria en adultos sea de aproximadamente 6 g al día. **Niños/adolescentes ($>$ de 6 años con BSA $> 0,75$ m²) Para pacientes pediátricos, los niveles de fósforo sérico se debe controlar y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero según el aumento de BSA del paciente, tres veces al día cada 2-4 semanas hasta alcanzar un nivel de fósforo sérico aceptable, con un seguimiento regular posterior. Dosis pediátrica basada en el BSA (m²)

BSA (m ²)	Dosis inicial	Aumentos de ajuste / disminuciones
$> 0,75$ hasta $< 1,2$	0,8 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,4 g tres veces al día
$\geq 1,2$	1,6 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,8 g tres veces al día

Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas prescritas. **Poblaciones especiales Población de edad avanzada** No se requiere ajuste de dosis en la población de edad avanzada. **Insuficiencia hepática** No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños menores de 6 años o en niños con un BSA por debajo de 0,75 m². No hay datos disponibles. Los pacientes pediátricos con una BSA (m²) $< 1,2$ deben tomar suspensión oral ya que la formulación en comprimidos no está probada con ellos y por tanto no es apropiada para esta población. **Forma de administración** Vía oral. Cada sobre de 2,4 g de polvo se debe dispersar en 60 ml de agua antes de la administración (ver sección 6.6). La suspensión se debe ingerir en un plazo de 30 minutos después de ser preparada. Renvela se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío. Como alternativa al agua, el polvo se puede mezclar con una pequeña cantidad de bebida o de comida (por ejemplo en 100 gramos/120 ml) y tomarlo en los siguientes 30 minutos. No calentar Renvela polvo (por ejemplo, en el microondas), ni añadirlo a líquidos o alimentos calientes. Si se debe administrar dosis de 0,4 g, por favor utilice la presentación de 0,8 g polvo con cuchara dosificadora. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipofosfatemia. **Obstrucción intestinal. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se ha establecido la seguridad y eficacia del carbonato de sevelámero en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un valor de fósforo sérico $< 1,78$ mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad del carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos: disfagia, trastornos de ingestión, trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares, enfermedad intestinal inflamatoria activa, cirugía mayor del tracto gástrico intestinal. El tratamiento de estos pacientes con Renvela sólo se debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos trastornos se deben controlar. En pacientes que presenten estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con Renvela. **Obstrucción intestinal e íleo/subíleo** En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrócloruro de sevelámero (cápsulas/comprimidos), que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Renvela. Se debe volver a evaluar el tratamiento en pacientes que desarrollen estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves. **Vitaminas liposolubles y déficit de folato** Los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que el carbonato de sevelámero pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos, pero reciben sevelámero se debe evaluar regularmente el estado de las vitaminas séricas A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con enfermedad renal crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se tome aparte de la dosis de carbonato de sevelámero. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se midieron en un ensayo clínico en estos pacientes. En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con carbonato de sevelámero. En pacientes que no toman suplementos de ácido fólico pero que están tomando sevelámero, se debe controlar de manera regular el nivel de folato. **Hipocalcemia/hipercalcemia** Los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. El carbonato de sevelámero no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario. **Acidosis metabólica** Los pacientes con ERC están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda, por lo tanto, la monitorización de los niveles de bicarbonato sérico. **Peritonitis** Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con hidrócloruro de sevelámero se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo de sevelámero que en el grupo de control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitorizados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis. **Hipotiroidismo** Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se administra carbonato de sevelámero junto con levotiroxina (ver sección 4.5). **Hiperparatiroidismo** Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (PTH). **Alteraciones gastrointestinales inflamatorias** Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal), asociadas a la presencia de cristales de sevelámero (ver sección 4.8). Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción de sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con carbonato de sevelámero. **Excipientes** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Diálisis** No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis. **Ciprofloxacino** En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrócloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con hidrócloruro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, carbonato de sevelámero no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino. **Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante** Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrócloruro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo,

rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, mico-fenolato mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. **Levotiroxina** En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina. **Medicamentos antiarrítmicos y anti-convulsivos** Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Renvela, y se debe considerar realizar un control sanguíneo. **Inhibidores de la bomba de protones** Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. **Biodisponibilidad** El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos. **Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol** En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto. **Lactancia** Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer. **Fertilidad** No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales muestran que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 5\%$ de los pacientes) se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. **Tabla de reacciones adversas** La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocóloro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocóloro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocóloro de sevelámero) y 128 pacientes con ERC que no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocóloro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero). En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia post-comercialización incluidas por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal			Obstrucción intestinal, íleo/subíleo, perforación intestinal ¹ , hemorragia gastrointestinal ¹ , ulceración intestinal ¹ , necrosis gastrointestinal ¹ , colitis ¹ , masa intestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino ¹

*experiencia post-comercialización ¹Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Población pediátrica En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para 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** El hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Alginato de propilenglicol (E405), Sabor a Crema cítrica, Cloruro de sodio, Sucralosa, Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. **Después de la reconstitución** La suspensión oral reconstituida se debe administrar en un plazo de 30 minutos. Desechar el sobre 24 horas después de su apertura. **6.4 Precauciones especiales de conservación** El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Sobre de copolímero de etileno y ácido metacrílico, poliéster, LDPE (por sus siglas en inglés) y laminado de aluminio, con un precinto térmico. Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero. Cada caja contiene 60 ó 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** El polvo se debe dispersar en 60 ml de agua por sobre antes de la administración. La suspensión es de color amarillo pálido y tiene sabor a cítricos. El polvo también se puede mezclar con bebidas frías o alimentos sin calentar (ver sección 4.2). El polvo no se debe calentar (por ejemplo, en el microondas). 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. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/521/006 EU/1/09/521/007 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 10/junio/2009 Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre 2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> **11. FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO** Renvela 2,4 g polvo para suspensión oral. P.V.P.: 187,21 €. P.V.P. (IVA): 194,70 €. CN 663700. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Renvela 800 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido contiene 800 mg de carbonato de sevelámero. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Los comprimidos de color blanco a blanquecino llevan impreso "REVELA 800" por una cara. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/l. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. **4.2 Posología y forma de administración** Posología *Dosis inicial* La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas.

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento"

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrócloruro de sevelámero o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas. *Ajuste de la dosis y mantenimiento* Se deben monitorizar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas que se les han prescrito. En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria sea de aproximadamente 6 g al día. *Poblaciones especiales Población de edad avanzada* No se requiere ajuste de dosis en la población de edad avanzada. *Insuficiencia hepática* No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. *Población pediátrica* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños menores de 6 años o en niños con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) por debajo de 0,75 m². No hay datos disponibles. Se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños mayores de 6 años y un BSA > 0,75 m². Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1. Para pacientes pediátricos se debe administrar la suspensión oral, la administración en comprimidos no es apropiada para esta población. *Forma de administración* Vía oral. Los comprimidos se deben tragar intactos y no se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración. Renvela se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipofosfatemia. Obstrucción intestinal. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se ha establecido la seguridad y eficacia del carbonato de sevelámero en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico < 1,78 mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad del carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos: disfgia, trastornos de la deglución, trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares, enfermedad intestinal inflamatoria activa, cirugía mayor del tracto gastrointestinal. El tratamiento de estos pacientes con Renvela sólo se debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos trastornos se deben controlar. En pacientes que presenten estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con Renvela. *Obstrucción intestinal e íleo/subíleo* En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrócloruro de sevelámero (cápsulas/comprimidos), que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Renvela. Se debe volver a evaluar el tratamiento en pacientes que desarrollen estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves. *Vitaminas liposolubles y déficit de folato* Los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que el carbonato de sevelámero pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos pero reciben sevelámero se debe evaluar regularmente el estado de las vitaminas séricas A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con enfermedad renal crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se tome aparte de la dosis de carbonato de sevelámero. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se midieron en un ensayo clínico en estos pacientes. En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con carbonato de sevelámero. En los pacientes que no toman suplementos de ácido fólico pero que están tomando sevelámero, se debe controlar de manera regular el nivel de folato. *Hipocalcemia/hipercalcemia* Los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. El carbonato de sevelámero no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario. *Acidosis metabólica* Los pacientes con ERC están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda, por lo tanto, la monitorización de los niveles de bicarbonato sérico. *Peritonitis* Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con hidrócloruro de sevelámero se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo de sevelámero que en el grupo control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitorizados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis. *Dificultades para tragar y asfisia* Se han notificado casos poco frecuentes de dificultad para tragar el comprimido de Renvela. Muchos de estos casos incluían pacientes con comorbilidades que incluían trastornos al tragar o anomalías esofágicas. En pacientes con comorbilidades se debe vigilar cuidadosamente que su capacidad para tragar es adecuada. Se debe considerar la posibilidad de utilizar carbonato de sevelámero en polvo en pacientes con antecedentes de dificultades para tragar. *Hipotiroidismo* Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se administra carbonato de sevelámero junto con levotiroxina (ver sección 4.5). *Hiperparatiroidismo* Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH). *Alteraciones gastrointestinales inflamatorias* Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal), asociadas a la presencia de cristales de sevelámero (ver sección 4.8). Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción de sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con carbonato de sevelámero. *Excipientes* Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** *Diálisis* No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis. *Ciprofloxacino* En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrócloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con hidrócloruro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, el carbonato de sevelámero no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino. *Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante* Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrócloruro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. *Levotiroxina* En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrócloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina. *Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos* Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Renvela, y se debe considerar realizar un control sanguíneo. *Inhibidores de la bomba de protones* Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. *Biodisponibilidad* El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos. *Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol* En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrócloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** *Embarazo* No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es estrictamente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto. *Lactancia* Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer. *Fertilidad* No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales muestran que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** *Resumen del perfil de seguridad* Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 5\%$ de los pacientes) se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones ad-

versas fueron de intensidad leve a moderada. **Tabla de reacciones adversas** La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocloreuro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocloreuro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocloreuro de sevelámero) y 128 pacientes con ERC que no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocloreuro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero). En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia post-comercialización incluidas por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal			Obstrucción intestinal, íleo/subíleo, perforación intestinal ¹ , hemorragia gastrointestinal ¹ , ulceración intestinal ¹ , necrosis gastrointestinal ¹ , colitis ¹ , masa intestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino ¹

*experiencia post-comercialización ¹Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias.

Población pediátrica En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para 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** El hidrocloreuro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina, Cloruro de sodio, Estearato de zinc **Recubrimiento con película:** Hipromelosa (E464), Monoglicéridos diacetilados **Tinta de impresión:** Óxido de hierro negro (E172), Propilenglicol, Alcohol isopropílico, Hipromelosa (E464). **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Frascos de HDPE (por sus siglas en inglés) con un tapón de polipropileno y un precinto de inducción de aluminio. Cada frasco contiene 30 comprimidos o 180 comprimidos. Envases de 1 frasco de 30 ó 180 comprimidos (sin estuche exterior) y envase múltiple con 180 comprimidos (6 frascos de 30). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** 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 **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/521/001 EU/1/09/521/002 EU/1/09/521/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización 10 junio 2009 Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre 2020 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> **11. FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO.** Renvela 800 mg comprimidos recubiertos con película. P.V.P.: 140,11 €. P.V.P. (IVA): 145,71 €. CN 663699. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*

