

NOTICE : INFORMATION DU PATIENT**Thymoglobuline 5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion**
Immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Thymoglobuline et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Thymoglobuline
3. Comment utiliser Thymoglobuline
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Thymoglobuline
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Thymoglobuline et dans quel cas est-il utilisé ?

Thymoglobuline fait partie d'un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Ces médicaments peuvent favoriser la prévention du rejet des organes greffés. Ils permettent également de traiter d'autres réactions immunitaires indésirables.

Thymoglobuline est fabriqué à partir du sang de lapins. Des cellules provenant de thymus humain ont été injectées à ces lapins. Thymoglobuline contient des substances (immunoglobulines) qui sont dirigées contre certaines cellules du système immunitaire.

Ce médicament est utilisé dans les hôpitaux :

- Pour prévenir et traiter les phénomènes de rejet après une greffe d'organe. Lorsqu'un patient reçoit un organe, le système de défense naturel du corps essaie de s'en débarrasser (de le rejeter). Thymoglobuline modifie le mécanisme de défense du corps et l'aide à accepter l'organe greffé.
- Pour le traitement de réactions aiguës de la greffe contre l'hôte (appelées réactions du *greffon contre l'hôte*). Certaines cellules du système immunitaire présentes dans le greffon considèrent l'hôte comme un « étranger » et l'attaquent. Cela se produit généralement après une greffe de moelle ou de cellules souches (greffe de cellules capables de former des cellules sanguines).
- Dans le traitement de l'anémie aplasique ou de la dépression de la moelle osseuse. L'anémie aplasique est une forme rare d'anémie dans laquelle la moelle ne produit pas suffisamment de cellules sanguines. Elle peut entraîner la fatigue et la pâleur. Vous pourriez également être plus sensible aux infections et être plus exposé à des bleus et à des saignements de nez que d'habitude.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Thymoglobuline ?

N'utilisez jamais Thymoglobuline :

- Si vous avez une infection active. Thymoglobuline réduit en effet la capacité de l'organisme à lutter contre les infections.
- Si vous êtes allergique aux protéines de lapin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Thymoglobuline doit toujours être utilisée sous stricte surveillance médicale en milieu hospitalier.

Pendant le traitement par Thymoglobuline, votre médecin effectuera des examens sanguins réguliers et d'autres tests pour surveiller votre santé. En raison de la façon dont ce médicament agit, il pourrait affecter votre sang et d'autres organes.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Thymoglobuline.

- Si vous avez déjà fait une réaction allergique à des animaux ou à d'autres médicaments. Votre médecin vous surveillera étroitement et arrêtera le traitement en cas de signes de réaction allergique à Thymoglobuline.
- Certaines réactions indésirables graves peuvent être liées à la vitesse de la perfusion. Il est donc important que vous soyez surveillé attentivement pendant la perfusion. En cas d'apparition de réactions indésirables, la vitesse de perfusion peut être réduite ou la perfusion peut être interrompue jusqu'à disparition des symptômes. Votre médecin arrêtera immédiatement l'administration de Thymoglobuline et l'arrêtera définitivement si vous présentez une réaction allergique généralisée. En cas de choc (malaise soudain et chute de la tension artérielle), votre médecin instaurera un traitement symptomatique de l'état de choc.
- Si vous souffrez d'une maladie du sang, telle qu'une thrombopénie (nombre de plaquettes dans le sang inférieur à la normale) ou une leucopénie (nombre de globules blancs dans le sang inférieur à la normale). Votre dose de Thymoglobuline dépendra du nombre de globules blancs ou de plaquettes présents dans votre sang, Ils seront vérifiés avant, pendant et après le traitement.
- Infections :
 - Thymoglobuline est souvent utilisée en association avec d'autres médicaments qui dépriment le système immunitaire. Après utilisation de ces associations, des infections, la réapparition d'infections, une septicémie (infection grave présente dans le sang qui s'étend à tout l'organisme) et une neutropénie s'accompagnant de fièvre (fièvre associée à un nombre de certains globules blancs inférieur à la normale) ont été signalées. Voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels ».
 - En cas d'anémie aplasique, le traitement par Thymoglobuline entraîne un risque accru d'infection (surtout d'infections fongiques) en plus du risque d'infection préexistant en raison de l'anémie aplasique.
 - Transmission d'infections :

Des cellules de thymus et des composants sanguins provenant de l'être humain sont utilisés pour produire Thymoglobuline. Certaines mesures sont mises en place afin de prévenir la transmission d'infections aux patients. Les donneurs de sang et de plasma sont soigneusement sélectionnés pour veiller à ce que les personnes susceptibles d'être porteuses d'infections soient exclues. En outre, chaque don de sang et de plasma est examiné afin de rechercher des signes de virus ou d'infection. Lors du traitement du sang ou du plasma, des mesures sont

également prises pour inactiver les virus ou les éliminer. Malgré ces mesures, la possibilité de transmettre une infection ne peut pas être totalement exclue. Ce risque vaut également pour les virus inconnus ou nouveaux, ou pour d'autres types d'infection. Les mesures prises sont en principe efficaces contre les virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée contre des virus tels que le Parvovirus B19 (qui provoque la cinquième maladie infantile).

- L'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, dont Thymoglobuline, est susceptible d'augmenter le risque de développer un cancer. Voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels ».
- Lors de vaccinations. Pendant ou peu après un traitement par Thymoglobuline, vous ne pouvez pas vous faire vacciner sans en discuter au préalable avec votre médecin (voir aussi « Autres médicaments et Thymoglobuline » ci-dessous).

Autres médicaments et Thymoglobuline

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'utilisation simultanée d'autres médicaments immunosuppresseurs, tels que ciclosporine, tacrolimus ou mycophénolate mofétil, peut entraîner un risque de dépression trop importante du système immunitaire. Cela peut entraîner une lymphoprolifération (une augmentation anormale du nombre de globules blancs). Voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels ».

Pendant ou peu de temps après un traitement par Thymoglobuline, vous ne pouvez pas vous faire vacciner sans en discuter au préalable avec votre médecin. Certains vaccins peuvent en effet provoquer des effets indésirables (s'il s'agit d'un vaccin vivant) ou ne pas être efficaces parce que votre système immunitaire ne peut pas y réagir.

Thymoglobuline avec des aliments et boissons

Il est peu probable que les aliments et boissons aient une influence sur l'action du médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Ne prenez pas Thymoglobuline si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin estime que c'est absolument nécessaire.

Allaitement

N'utilisez pas Thymoglobuline si vous allaitez. Thymoglobuline peut en effet passer dans le lait maternel et donc avoir une influence sur le bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines pendant toute la durée du traitement par Thymoglobuline. En effet, Thymoglobuline peut provoquer un malaise, la fatigue ou des vertiges.

Thymoglobuline contient du sodium

Ce médicament contient 4 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Thymoglobuline

Thymoglobuline vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère à l'hôpital. Thymoglobuline est administré au moyen d'un tube en plastique (un cathéter) directement dans votre circulation sanguine (perfusion intraveineuse) sur une période d'au moins 4 heures. Il est possible que la première dose soit administrée sur un laps de temps plus long.

La dose est déterminée par un médecin spécialiste. La dose est variable et dépend de votre poids, du problème médical traité et des autres médicaments éventuels qui vous sont administrés en même temps.

Réactions de rejet en cas de greffe

- *Prévention d'une réaction de rejet:*
 - Après une greffe de rein, de pancréas ou de foie:
Entre 1 et 1,5 mg par kg de poids corporel par jour pendant 2 à 9 jours, soit une dose totale de 2 à 13,5 mg par kg de poids corporel.
 - Après une transplantation cardiaque:
Entre 1 et 1,5 mg par kg de poids corporel par jour pendant 2 à 5 jours, soit une dose totale de 2 à 7,5 mg par kg de poids corporel.
- *Traitement d'une réaction de rejet:*
1,5 mg par kg de poids corporel par jour pendant 3 à 14 jours, soit une dose totale de 4,5 à 21 mg par kg de poids corporel.

Traitement de réactions aiguës du greffon contre l'hôte

La dose sera déterminée au cas par cas. Elle est habituellement comprise entre 2,5 et 5 mg par kg de poids corporel par jour pendant 5 jours.

Traitement de l'anémie aplasique

Entre 2,5 et 3,5 mg par kg de poids corporel par jour pendant 5 jours consécutifs, soit une dose totale de 12,5 à 17,5 mg par kg de poids corporel.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera régulièrement pendant votre première dose, car c'est le moment où vous êtes le plus susceptible de présenter des effets indésirables. Ils vérifieront la présence éventuelle d'éruptions cutanées, contrôleront votre pouls, votre tension artérielle et votre respiration. Votre médecin voudra probablement aussi faire une analyse du sang de temps à autre afin de surveiller le nombre de cellules sanguines. Si le nombre de vos globules blancs est faible, il se peut que votre médecin vous administre également des médicaments destinés à prévenir ou traiter les infections. Si le nombre de vos plaquettes est faible, il se peut que votre médecin vous fasse une transfusion de plaquettes.

Votre médecin peut modifier la dose de Thymoglobuline si vous présentez des effets indésirables.

Autres médicaments que votre médecin pourrait vous administrer

Votre médecin peut vous administrer d'autres médicaments avant ou en même temps que Thymoglobuline. Ces médicaments sont utilisés pour empêcher ou traiter les effets indésirables potentiels et peuvent être :

- Des antipyrétiques (tels que le paracétamol) pour faire baisser la fièvre
- Des corticostéroïdes (tels que l'hydrocortisone) pour prévenir un rejet de l'organe greffé et les effets secondaires
- Des antihistaminiques (tels que la cétirizine) pour éviter une réaction allergique
- De l'héparine pour réduire le risque de caillots de sang

Si vous avez utilisé plus de Thymoglobuline que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Thymoglobuline que vous n'auriez dû, prenez immédiatement contact avec votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou le Centre Antipoison (Tél. : 070/245 245).

Il est peu probable que vous receviez plus de Thymoglobuline que vous ne devriez, dans la mesure où vous serez étroitement surveillé par votre médecin ou votre infirmier/ère pendant votre traitement. Si cela devait néanmoins arriver, vous pourriez présenter une thrombopénie (nombre de plaquettes inférieur à la normale) ou une leucopénie (nombre de globules blancs inférieur à la normale). Cela signifie que vous pourriez avoir de la fièvre, des frissons, des maux de gorge, des ulcérations de la bouche et que vous serez plus exposé à des saignements et à des bleus que d'habitude.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessous, **prévenez immédiatement votre médecin** :

- Une éruption cutanée avec démangeaisons
- Des difficultés à respirer
- Des douleurs à l'estomac
- Un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge

Il peut s'agir de signes d'une réaction allergique grave susceptible de menacer le pronostic vital.

Les effets secondaires mentionnés ci-dessous ont été signalés lors d'une étude observationnelle. Cela ne signifie pas forcément que tous ces effets secondaires ont été provoqués par Thymoglobuline.

Effets indésirables très fréquents (chez plus de 1 patient sur 10) :

- Faible nombre de globules blancs, faible nombre de plaquettes
- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Fièvre
- Infection

Effets secondaires fréquents (chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Diarrhée, difficultés à avaler, nausées, vomissements
- Frissons
- Maladie sérique, une maladie causée par les anticorps dirigés contre Thymoglobuline. Cette maladie provoque de la fièvre, une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'urticaire (papules rouges), des douleurs musculaires et articulaires, des problèmes rénaux et un gonflement des ganglions lymphatiques. Elle apparaît généralement 5 à 15 jours après le début du traitement par Thymoglobuline. La maladie sérique est habituellement légère et disparaît sans traitement ou après une brève cure de corticoïdes.
- Douleurs musculaires
- Tumeurs malignes (malignités)
- Essoufflement
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Faible tension artérielle
- Augmentation de certaines enzymes hépatiques dans votre sang

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 1 000) :

- Atteinte hépatique (insuffisance hépatique)

Effets indésirables à fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):**Effets secondaires consécutifs à la perfusion et affections du système immunitaire**

Des réactions consécutives à une perfusion peuvent se produire : douleur au site de la perfusion, thrombophlébite périphérique (caillot de sang dans une artère superficielle enflammée), fièvre, frissons/frissons de fièvre, essoufflement, nausées, vomissements, diarrhée, tension artérielle basse ou élevée, sentiment de malaise général, éruption cutanée, urticaire, maux de tête et/ou SLC (syndrome de libération de cytokines), qui se caractérise par les signes d'une infection (fièvre, frissons, tension artérielle basse...) et, dans de rares cas, peut menacer le pronostic vital.

Ces effets secondaires sont plus susceptibles de se produire lors de votre premier ou deuxième traitement par Thymoglobuline que lors de traitements ultérieurs. Ils sont généralement légers et passagers et peuvent souvent être atténués en diminuant la dose de Thymoglobuline et/ou la vitesse de perfusion.

Pendant ou après un traitement par Thymoglobuline, certains patients présentent une augmentation temporaire des résultats de certains tests de la fonction hépatique (tests de laboratoire indiquant l'état de fonctionnement de votre foie). Généralement, aucun symptôme n'est visible, et les tests de la fonction hépatique reviennent à un niveau normal sans traitement.

Effets secondaires consécutifs à une dépression du système immunitaire

Des infections, la réapparition d'une infection, une neutropénie accompagnée de fièvre (nombre de certains globules blancs inférieur à la normale) et une septicémie (infection grave présente dans le sang et s'étendant à tout l'organisme) ont été observées après l'administration de Thymoglobuline associée à d'autres médicaments qui dépriment le système immunitaire.

Dans de rares cas, des tumeurs malignes (malignités) ont été signalées, parmi lesquelles des lymphomes (il est alors question d'une augmentation anormale du nombre de globules blancs) et des tumeurs solides.

Ces infections et tumeurs se produisent parfois plusieurs mois après le traitement et, dans certains cas, elles ont entraîné le décès.

Ces événements indésirables étaient toujours liés à une association de plusieurs immunosuppresseurs.

Augmentation du taux de bilirubine dans le sang (élévation de paramètre de laboratoire)**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Belgique □: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé □: www.afmps.be – Division Vigilance □: Site internet □: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail □: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg □: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet □: www.guichet.lu/pharmacovigilance

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver thymoglobuline

Thymoglobuline est conservé à l'hôpital par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Les flacons non ouverts de Thymoglobuline seront conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas conserver au congélateur.

Avant de procéder à la préparation, le médecin ou l'infirmier/ère vérifiera que la date de péremption du produit n'est pas dépassée.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Thymoglobuline ne sera pas utilisée si des particules sont présentes dans le flacon et ne disparaissent pas lorsqu'on secoue le flacon.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Thymoglobuline

La substance active est de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains à 25 mg. Les autres composants sont : mannitol, glycine et chlorure de sodium (sel).

Aspect de Thymoglobuline et contenu de l'emballage extérieur

Thymoglobuline est fourni dans un flacon d'injection en verre contenant une poudre blanc crème.

Chaque emballage contient un flacon d'injection.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Pays-Bas

Fabricant :

Sanofi Winthrop Industrie

23, Boulevard Chambaud de la Bruyère

69007 Lyon

France

Ou

Genzyme Ireland Ltd

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlande

Numéro de l'Autorisation de mise sur le marché :

Belgique : BE137611

Luxembourg: 2009110618

Délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 02/2025.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Chaque flacon de Thymoglobuline est à usage unique.

En fonction de la dose quotidienne, il peut être nécessaire de reconstituer plusieurs flacons d'injection contenant la poudre de Thymoglobuline. Déterminez le nombre de flacons d'injection à utiliser et arrondissez au nombre de flacons supérieur.

En utilisant des techniques aseptiques, reconstituez la poudre avec 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables afin d'obtenir une solution contenant 5 mg de protéines par ml. La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Le produit reconstitué doit faire l'objet d'un contrôle visuel afin de déceler la présence de particules ou d'une décoloration. N'utilisez pas les flacons présentant des particules ou une décoloration.

Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après dilution afin d'éviter toute contamination microbienne.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Préparation de la solution pour perfusion de Thymoglobuline (utiliser des techniques aseptiques)

Prélevez le volume nécessaire de solution reconstituée des flacons d'injection de Thymoglobuline. Ajoutez la dose quotidienne à une solution pour perfusion (solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou solution de glucose à 5 %) pour atteindre un volume de perfusion total de 50 à 500 ml (généralement 50 ml/flacon d'injection).

Le produit doit être administré le jour même. L'utilisation d'un filtre en ligne de 0,2 µm est recommandée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.