

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 25 mg d'immunoglobuline de lapin antithymocytes humains.  
Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 5 mg de GATL par ml (concentrat).

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque flacon de 10 ml contient 0,171 mmol de sodium, équivalent à 4 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Thymoglobuline est une poudre lyophilisée, blanc crème.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont les suivantes:

- *Immunosuppression en transplantation :*

Prévention et traitement des réactions de rejet de greffe lors d'une transplantation d'organe solide.

- *Traitement des réactions aiguës du greffon contre l'hôte (graft-versus-host)*

- *Hématologie :*

Traitement des aplasies médullaires graves à composantes auto-immunitaires

L'immunoglobuline de lapin antithymocytes humains peut être également utilisée en cas de contre-indication au sérum de cheval antilymphocytaire: préimmunisation ou apparition, en cours de traitement, d'une intolérance marquée à la protéine équine (thrombopénie, maladie sérique).

L'immunoglobuline de lapin antithymocytes humains permet donc de poursuivre l'immunosuppression chez des malades pour qui l'arrêt du sérum de cheval a été décidé.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie dépend des indications, du régime d'administration et de l'éventuelle association à d'autres immunosuppresseurs.

La posologie suivante peut être utilisée en référence. Le traitement peut être interrompu sans réduction progressive de la dose.

#### Immunosuppression en transplantation :

##### **Prophylaxie du rejet de greffe :**

- 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 9 jours après transplantation rénale, pancréatique ou hépatique, soit une dose cumulative de 2 à 13,5 mg/kg
- 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 5 jours après transplantation cardiaque, soit une dose cumulative de 2 à 7,5 mg/kg

##### **Traitement du rejet de greffe :**

1,5 mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours, soit une dose cumulative de 4,5 à 21 mg/kg.

#### Traitement de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte:

2,5 à 5 mg/kg/jour jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques.

#### Aplasie médullaire graves à composantes auto-immunitaires:

2,5 à 3,5 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs, soit une dose cumulative de 12,5 à 17,5 mg/kg.

#### Adaptations posologiques

Une thrombopénie et/ou une leucopénie (notamment lymphocytopénie et neutropénie) ont été identifiées ; ces affections sont réversibles après adaptations posologiques. Lorsque la thrombopénie et/ou la leucopénie ne font pas partie de la pathologie sous-jacente ou ne sont pas associées à l'affection pour laquelle Thymoglobuline est administrée, les réductions posologiques suivantes sont suggérées :

- Une réduction de la posologie doit être envisagée si la numération plaquettaire est comprise entre 50 000 et 75 000 cellules/mm<sup>3</sup> ou si le nombre de globules blancs est compris entre 2 000 et 3 000 cellules/mm<sup>3</sup> ;
- Le traitement par Thymoglobuline doit être interrompu en cas de survenue d'une thrombopénie persistante et sévère (< 50 000 cellules/mm<sup>3</sup>) ou de développement d'une leucopénie (< 2 000 cellules/mm<sup>3</sup>).

#### Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les informations disponibles montrent que les patients pédiatriques n'exigent pas un dosage différent de celui des patients adultes.

#### Mode d'administration

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est habituellement administrée dans le cadre d'un protocole thérapeutique associant plusieurs agents immunosuppresseurs.

Administer les doses nécessaires de corticoïdes et d'antihistaminiques par la voie intraveineuse avant la perfusion d'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains.

La solution reconstituée est limpide ou légèrement opalescente.

Perfuser lentement dans une veine de gros calibre. Adapter la vitesse de perfusion de façon à ce que la durée totale de la perfusion soit au minimum de 4 heures.

Pour la reconstitution et la dilution, voir rubrique 6.6.

### 4.3. Contre-indications

- Infections actives aiguës ou chroniques qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire.
- Hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infections virales actives ou infections sévères à germes à parasitisme intracellulaire facultatif.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thymoglobuline doit toujours être utilisé sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier. Thymoglobuline doit toujours être administré conformément aux instructions d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'immunosuppresseurs en cas de transplantation. Les patients doivent être attentivement surveillés pendant les perfusions. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter tout symptôme de choc anaphylactique. Cette surveillance doit être maintenue pendant et après la perfusion, jusqu'à la stabilisation du patient.

Avant de procéder à l'administration de Thymoglobuline, il est conseillé de déterminer si le patient est allergique aux protéines de lapin. Au cours des premiers jours de traitement, le personnel médical doit rester en alerte et garantir la disponibilité de l'équipement afin de pouvoir intervenir en cas d'urgence.

#### Mises en garde

##### ***Maladies hépatiques***

**La Thymoglobuline doit être administrée avec une prudence particulière chez les patients atteints de maladies hépatiques car les troubles de la coagulation préexistants pourraient s'aggraver. Une surveillance attentive des plaquettes et des paramètres de la coagulation est recommandée.**

##### *Réactions à médiation immunologique*

Dans de rares cas, des réactions à médiation immunologique graves ont été signalées avec l'utilisation de Thymoglobuline ; ces réactions consistent en une anaphylaxie ou un syndrome sévère de libération de cytokines (SRC). De très rares cas d'anaphylaxie d'évolution fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié d'urgence doit être instauré. Toute administration ultérieure de Thymoglobuline à un patient présentant des antécédents d'anaphylaxie à Thymoglobuline ne doit être effectuée qu'après en avoir mûrement pesé les avantages et les risques.

L'équipement de traitement d'urgence des chocs anaphylactiques doit être prêt et accessible.

Les réactions associées à la perfusion (RAP) graves et aiguës correspondent à un SRC attribué à la libération de cytokines par les monocytes et lymphocytes activés. Dans de rares cas, ces réactions sont associées à des événements cardio-respiratoires graves et/ou à un décès (voir « Précautions d'emploi » et rubrique 4.8).

La Thymoglobuline doit être utilisée sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier. Les patients doivent être surveillés de près pendant la perfusion et pendant un certain temps après la fin de la perfusion et jusqu'à ce que le patient soit stable. Le strict respect de la posologie et de la durée de perfusion recommandées peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions associées à la perfusion (RAP). En outre, la réduction du débit de perfusion peut minimiser considérablement ces effets indésirables. Une prémédication par des

antipyrétiques, des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut réduire l'incidence et la sévérité de ces effets indésirables.

### *Infection*

Thymoglobuline est régulièrement utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des infections (bactériennes, fongiques, virales et protozoaires), une réactivation d'infection (en particulier le cytomégalovirus [CMV]) et une septicémie ont été signalées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs. Dans de rares cas, ces infections ont été fatales.

En cas d'aplasie médullaire, les thérapies immunosuppressives contribuent au risque existant d'infections (en particulier fongiques).

### Précautions d'emploi

#### *Générales*

L'adaptation de posologie de Thymoglobuline diffère de celle d'autres immunoglobulines anti-thymocytes dans la mesure où la composition et les concentrations en protéines varient en fonction de la source d'immunoglobuline anti-thymocytes utilisée. Par conséquent, les médecins doivent s'assurer que la dose prescrite est en adéquation avec l'immunoglobuline anti-thymocytes administrée.

Une étroite observance des posologies et délais de perfusion recommandés peut réduire l'incidence et la sévérité des RAP. En outre, une réduction de la vitesse de perfusion permet de minimiser un grand nombre de ces RAP. Une prémédication avec des antipyrétiques, des corticoïdes et/ou des antihistaminiques peut diminuer l'incidence et la sévérité de ces réactions indésirables.

Des vitesses de perfusion rapides ont été associées à des cas compatibles avec un SRC. Dans de rares cas, un SRC grave peut être fatal.

#### *Effets hématologiques*

Une thrombopénie et/ou une leucopénie (notamment lymphocytopénie et neutropénie) ont été identifiées ; ces affections sont réversibles après adaptations posologiques. Lorsque la thrombopénie et/ou la leucopénie ne font pas partie de la pathologie sous-jacente ou ne sont pas associées à l'affection pour laquelle Thymoglobuline est administré, des réductions posologiques sont suggérées (voir rubrique 4.2).

Une surveillance de la numération leucocytaire et plaquettaire doit être effectuée pendant et après le traitement par Thymoglobuline.

### *Infection*

Des infections, une réactivation d'infection et une septicémie ont été signalées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs. Une surveillance attentive du patient et une prévention anti-infectieuse appropriée sont recommandées.

#### *Affection maligne*

L'utilisation d'immunosuppresseurs, y compris Thymoglobuline, peut augmenter l'incidence de tumeurs malignes, notamment lymphomes ou syndromes lymphoprolifératifs (qui peut être d'origine virale). Ces événements ont parfois été d'issue fatale (voir rubrique 4.8.).

#### *Risque de transmission d'agents infectieux*

Le procédé de fabrication de Thymoglobuline se fait à partir de composants sanguins humains (érythrocytes traités par le formaldéhyde) et de cellules du thymus. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les produits

d'origine humaine comprennent une sélection soigneuse de donneurs, un screening de donations individuelles et de pools plasmatiques vis-à-vis de marqueurs spécifiques d'infection ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.

Cependant, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et pour le virus non enveloppé VHA.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19.

Il est fortement recommandé, dans le cadre de la traçabilité du produit, d'enregistrer le nom du patient et le numéro de lot du produit à chaque administration de Thymoglobuline.

#### *Considérations particulières pour la perfusion de Thymoglobuline*

Comme pour toute perfusion, des réactions sur le point de perfusion sont susceptibles de survenir et peuvent inclure douleurs, gonflements et érythèmes.

La voie d'administration recommandée pour la Thymoglobuline est une perfusion intraveineuse dans une veine avec un flux sanguin élevé; Thymoglobuline peut également être administré dans une veine périphérique. Quand Thymoglobuline est administré dans une veine périphérique, l'utilisation simultanée d'héparine et d'hydrocortisone dans la solution de perfusion de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9%) solution pour injection, peut réduire le risque de thrombophlébite superficielle et de thrombose veineuse profonde à un minimum. L'association de Thymoglobuline, d'héparine et d'hydrocortisone dans une solution de perfusion de glucose à 5% n'est pas recommandée vu le risque de précipitation (voir rubrique 6.2).

#### *Immunisations*

La sécurité de l'immunisation avec des vaccins vivants atténués après un traitement par Thymoglobuline n'a pas été étudiée ; par conséquent, une immunisation avec des vaccins vivants atténués n'est pas recommandée pour les patients ayant récemment reçu Thymoglobuline (voir rubrique 4.5).

#### **Thymoglobuline contient du sodium**

Ce médicament contient 4 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### **Traçabilité**

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Associations à prendre en compte :

- Ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil : risque d'immunosuppression excessive avec risque de lympho-prolifération.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie infectieuse généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente (aplasi médullaire).

Les interactions avec la nourriture et les boissons sont peu probables.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains peut induire la formation d'anticorps qui réagissent avec d'autres immunoglobulines de lapin.

Thymoglobuline ne semble pas interférer avec les examens biologiques de routine faisant appel aux immunoglobulines. Cependant, Thymoglobuline pourrait interférer avec les immunodosages à base d'anticorps de lapin (p. ex. ELISA) et avec les tests de compatibilité croisée ou les tests de cytotoxicité des anticorps réactifs au panel.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Fertilité

Aucune étude de reproduction sur des animaux n'a été effectuée avec Thymoglobuline. L'effet de Thymoglobuline sur la fertilité n'est pas connu.

##### Grossesse

Aucune étude de reproduction sur des animaux n'a été effectuée avec Thymoglobuline. On ignore si Thymoglobuline peut nuire à l'enfant à naître.

Thymoglobuline ne doit être administrée aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

L'effet de Thymoglobuline sur l'accouchement n'a pas été étudié.

##### Allaitement

L'effet de Thymoglobuline chez les femmes qui allaitent n'a pas été étudié. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'homme. Etant donné que d'autres immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Thymoglobuline.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Etant donné les événements indésirables susceptibles de survenir pendant la période de perfusion de Thymoglobuline, en particulier un SRC, il est déconseillé aux patients de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines au cours du traitement par Thymoglobuline.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

**Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés depuis la mise sur le marché sont détaillés ci-dessous.**

**Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été définies en utilisant les critères suivants : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**

Les événements indésirables observés lors d'une étude de surveillance multicentrique post-AMM française **sont également inclus dans le tableau ci-dessous.**

De juin 1997 à mars 1998, 18 centres de transplantation français ont participé à l'étude de surveillance multicentrique post-AMM française-00PTF0.

Un total de 240 patients a participé à cette étude observationnelle de cohorte prospective, à un seul bras. Tous les patients ont reçu Thymoglobuline en prévention du rejet aigu après transplantation rénale.

Effets indésirables considérés comme étant liés à la Thymoglobuline rapportés dans les essais cliniques et lors de la période post-commercialisation	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent : Lymphocytopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie Fréquent : neutropénie fébrile
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent : Diarrhées, dysphagies, nausées, vomissements
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent : fièvre Fréquent : frissons Rare : réactions liées à la perfusion (RAP)*
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Fréquent : augmentation des transaminases* Rare : atteinte hépatocellulaire, hépatotoxicité, insuffisance hépatique* Indéterminée: Hyperbilirubinémie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent : maladie sérique*, syndrome de relargage des cytokines (SRC)*, réaction anaphylactique
<b>Infections et infestations</b>	Très fréquent : infection (incluant réactivation d'infection) Fréquent : sepsis
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Fréquent : myalgie
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	Fréquent : Tumeur maligne, lymphome (pouvant être à médiation virale), tumeurs malignes (tumeurs solides) Rare: syndrome lymphoprolifératif
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent : dyspnée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent : Prurit, éruptions cutanées
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent : hypotension

\*= voir ci-dessous

### **Description d'effets indésirables sélectionnés**

Des RAP sont susceptibles de se produire après l'administration de Thymoglobuline et ce, dès la première ou la seconde perfusion. Les manifestations cliniques des RAP peuvent inclure certains des signes et symptômes suivants : fièvre, frissons, dyspnée, nausées/vomissements, diarrhées, hypotension ou hypertension, malaise, éruptions cutanées, urticaire et/ou céphalées. Les RAP dues à Thymoglobuline sont habituellement légères et transitoires ; elles sont traitées par une diminution de la vitesse de perfusion et/ou avec des médicaments.

Des réactions anaphylactiques graves et dans de très rares cas, d'évolution fatale, ont été rapportées (voir rubrique 4.4). Les décès se sont produits chez des patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline pendant l'événement.

### **Affections hépatobiliaires**

MAH Name change  
Basis: ADR BE

**Des élévations transitoires et réversibles des transaminases sans aucun signe ni symptôme clinique ont également été rapportées lors de l'administration de la Thymoglobuline.**

**Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés suite à une hépatite allergique et à une réactivation d'hépatite chez des patients ayant comme facteurs confondants une maladie hématologique et/ou une greffe de cellules souches.**

Des RAP compatibles avec un SRC ont été signalées (voir rubrique 4.4). Un SRC grave et susceptible de mettre en jeu le pronostic vital est rarement rapporté. Depuis la commercialisation, des cas sévères de SCR ont été associés à une dysfonction cardio-respiratoire (notamment hypotension, syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde, tachycardie, et/ou décès).

#### Maladie sérique

Depuis la commercialisation, des réactions telles que fièvre, éruptions cutanées, urticaire, arthralgie, et/ou myalgie, indiquant une possible maladie sérique, ont été rapportées. La maladie sérique tend à survenir entre 5 et 15 jours après le début du traitement par Thymoglobuline. Les symptômes disparaissent habituellement spontanément ou régressent rapidement avec une corticothérapie.

Des réactions indésirables locales telles que des douleurs au point de perfusion et des thrombophlébites périphériques ont également été rapportées.

#### Événements indésirables dus à l'immunosuppression

Des infections, une réactivation d'infection, une neutropénie fébrile et septicémie ont été rapportées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4). Dans de rares cas, ces infections ont été d'issue fatale. Dans de rares cas, des tumeurs malignes ont été rapportées incluant entre autres, des syndromes lymphoprolifératifs, d'autres lymphomes (qui peuvent être d'origine virale), ainsi que des tumeurs solides (voir rubrique 4.4). Ces événements indésirables ont toujours été observés dans le cadre d'une association de plusieurs immunosuppresseurs.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

#### Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont limitées. Les informations disponibles montrent que le profil de tolérance de la Thymoglobuline chez les patients pédiatriques n'est pas fondamentalement différent de celui observé chez les adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** ☐: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé ☐: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division Vigilance ☐: Site internet ☐: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail ☐: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9. Surdosage**

Un surdosage accidentel peut induire une leucopénie (notamment lymphocytopenie et neutropénie) et une thrombopénie. Ces effets sont réversibles après adaptations posologiques ou arrêt du traitement (voir rubrique 4.2). Il n'existe pas d'antidote.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5. 1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : LO4AA04

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est un immunosuppresseur sélectif (agissant sur les lymphocytes T).

La déplétion lymphocytaire constitue probablement le mécanisme principal de l'immunosuppression induite par l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains.

THYMOGLOBULINE reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que les CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR, et HLA de classe I.

Les lymphocytes T sont éliminés de la circulation par une lyse dépendant du complément et, plus encore, par un mécanisme d'opsonisation Fc-dépendant mettant en jeu le système des cellules monocyto-phagocytaires.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains, outre son effet de déplétion des lymphocytes T, déclenche d'autres réponses fonctionnelles lymphocytaires liées à son activité immunosuppressive.

*In vitro*, à une concentration de l'ordre de 0, 1 mg/ml, THYMOGLOBULINE active les lymphocytes T et stimule leur prolifération (de la même façon pour les deux sous-populations CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>) avec synthèse d'IL-2 et d'IFN- $\gamma$ , et expression des CD25. Cette activité mitogène implique principalement la voie CD2. A des concentrations plus élevées, l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains inhibe les réponses prolifératives lymphocytaires aux autres mitogènes, avec blocage post-transcriptionnel de la synthèse d'IFN- $\gamma$  et des CD25, mais sans diminution de la sécrétion d'IL-2.

THYMOGLOBULINE n'active pas les lymphocytes B *in vitro*.

Le faible risque de développement de lymphomes à cellules B observé chez les patients traités par THYMOGLOBULINE peut être expliqué par les mécanismes suivants :

- absence d'activation des lymphocytes B, ce qui a pour conséquence la non-différenciation des plasmocytes ;
- activité anti-proliférative vis-à-vis des lymphocytes B et de certaines lignées de cellules lymphoblastoïdes.

Dans le cadre de l'immunosuppression en transplantation, les patients traités par l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains présentent une lymphopénie profonde (définie comme une déplétion supérieure à 50 % par rapport à la valeur initiale), et ce, dès le premier jour qui suit le début du traitement. Cette lymphopénie persiste tout au long du traitement et au-delà (en moyenne, environ 40 % des patients récupèrent plus de 50 % de la numération lymphocytaire initiale à 3 mois).

La surveillance des sous-populations lymphocytaires (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD25) confirme le large éventail des spécificités de THYMOGLOBULINE envers les lymphocytes T. Au cours des deux premières semaines de traitement, le nombre absolu de toutes les sous-populations, à l'exception des lymphocytes B et des monocytes, montre une

déplétion très importante (plus de 85 % pour les CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 et CD57).

En début de traitement, les monocytes subissent une déplétion de moindre amplitude. Les lymphocytes B ne sont pratiquement pas affectés. La plupart des sous-populations récupèrent plus de 50 % de leur valeur initiale avant la fin du second mois. La déplétion des lymphocytes CD4 persiste très longtemps et est encore observée à 6 mois, avec pour résultat une inversion du rapport CD4+/CD8+.

#### Population pédiatrique

Plusieurs rapports concernant l'utilisation de la Thymoglobuline chez l'enfant ont été publiés. Ces rapports reflètent la large expérience clinique avec ce produit chez les patients pédiatriques et suggèrent que les profils de tolérance et d'efficacité chez les patients pédiatriques ne sont pas fondamentalement différents de ceux observés chez les adultes. Cependant, il n'existe pas de consensus clair concernant le dosage chez les patients pédiatriques. Comme chez les adultes, la posologie des patients pédiatriques dépend de l'indication, du schéma d'administration et de l'association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Ceci doit être pris en compte par le médecin avant de décider du dosage approprié dans la population pédiatrique.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après une première perfusion de 1,25 mg/kg de THYMOGLOBULINE (chez le transplanté rénal), les taux sériques d'IgG de lapin varient entre 10 et 40 µg/ml. Les taux sériques diminuent de façon constante jusqu'à la perfusion suivante, avec une demi-vie d'élimination estimée à 2-3 jours.

Les concentrations minimales d'IgG de lapin augmentent progressivement et atteignent 20 à 170 µg/ml à la fin d'un traitement de 11 jours. Une baisse progressive est ensuite observée à l'arrêt de l'administration d'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains. Toutefois, l'IgG de lapin reste détectable chez 80 % des patients à 2 mois.

Une immunisation significative vis-à-vis des IgG de lapin est observée chez environ 40 % des patients. Dans la plupart des cas, cette immunisation survient au cours des 15 premiers jours après le début du traitement. Les patients présentant une immunisation montrent une diminution plus rapide des concentrations minimales d'IgG de lapin.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de toxicité par administration unique et répétée n'ont pas révélé de toxicité spécifique de THYMOGLOBULINE. Aucune étude de mutagénicité, de reproduction, ni de génotoxicité n'a été effectuée avec THYMOGLOBULINE.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6. 1. Liste des excipients**

Glycine, chlorure de sodium et mannitol.

### **6.2. Incompatibilités**

D'après une seule étude de compatibilité, l'association de Thymoglobuline, d'héparine et d'hydrocortisone dans une solution de perfusion de glucose a généré des précipités et n'est pas recommandée. En l'absence d'autres études de compatibilité, ce médicament ne doit

pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution et dilution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas normalement être supérieures à 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Pendant le transport une température jusqu'à 25°C pendant 3 jours n'influence pas les caractéristiques du produit.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) - boîte de 1.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Reconstituer la poudre avec 5 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 5 mg de protéines par ml.

La solution est limpide ou légèrement opalescente. Procéder à une vérification visuelle du produit reconstitué afin de s'assurer de l'absence de particules et de coloration anormale. En cas de présence de particules, continuer à agiter doucement le flacon jusqu'à disparition des particules. Si les particules persistent, éliminer le flacon. L'utilisation immédiate du produit reconstitué est recommandée. Chaque flacon est exclusivement destiné à un usage unique. En fonction de la dose quotidienne, la reconstitution de plusieurs flacons de poudre de Thymoglobuline pourrait être nécessaire. Déterminer le nombre de flacons à utiliser et arrondir au nombre de flacons immédiatement supérieur. Afin d'éviter une administration par inadvertance de particules provenant de la reconstitution, il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne de 0,2 µm lors de l'administration de Thymoglobuline. La dose quotidienne est diluée dans une solution de perfusion (chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou glucose à 5 %) de façon à obtenir un volume total de perfusion de 50 à 500 ml (habituellement 50 ml/flacon).

Le produit doit être administré le même jour.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Pays Bas

MAH Name change  
Basis: ADR BE

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique: BE137611

Luxembourg: 2009110618 - 0398551

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

A. 25.03.1987

B. 26.04.2004

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 02/2025