

DENOMINATION DU MEDICAMENT

THYMOGLOBULINE® 5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution :

Immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains5 mg/ml

Correspondant à 25 mg/5 ml d'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Thymoglobuline est une poudre blanc crème.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

- Immunosuppression en transplantation : prévention et traitement du rejet de greffe ;
- Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique, en cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques ;
- Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante ;
- Hématologie : traitement de l'aplasie médullaire.

Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de l'indication, du schéma d'administration et de l'association éventuelle à d'autres immunosuppresseurs. Les recommandations suivantes peuvent servir de référence. Le traitement peut être interrompu sans réduction progressive de la dose.

- Immunosuppression en transplantation :

- Prévention du rejet aigu de greffe : 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 9 jours après transplantation rénale, pancréatique ou hépatique et pendant 2 à 5 jours après transplantation cardiaque, soit une dose cumulative de 2 à 7,5 mg/kg en cas de transplantation cardiaque et de 2 à 13,5 mg/kg pour d'autres organes.

- Traitement du rejet aigu de greffe : 1,5 mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours, soit une dose cumulative de 4,5 à 21 mg/kg.

- Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique :

En cas de transplantation de greffons (moelle osseuse ou cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique) provenant de donneurs apparentés non HLA identiques ou de donneurs non apparentés HLA identiques, il est recommandé pour les patients adultes d'administrer Thymoglobuline en traitement préliminaire à raison de 2,5 mg/kg/jour du jour -4 au jour -2 ou -1, soit une dose cumulative de 7,5 à 10 mg/kg.

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

La posologie doit être définie en fonction de chaque cas. Elle est habituellement comprise entre 2 et 5 mg/kg/jour pendant 5 jours.

- Traitement de l'aplasie médullaire :

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

L'indication dans l'aplasie médullaire n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés effectués avec cette spécialité.

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/mm³ ou si le nombre de globules blancs est compris entre 2 000 et 3 000 cellules/mm³ ;
- Le traitement par Thymoglobuline doit être interrompu en cas de survenue d'une thrombopénie persistante et sévère (< 50 000 cellules/mm³) ou de développement d'une leucopénie (< 2 000 cellules/mm³).

Mode d'administration :

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

Administrer les doses nécessaires de corticoïdes et d'antihistaminiques intraveineux 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 Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

Contre-indications

- Infections aiguës ou chroniques actives qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire ;
- Hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des composants de la préparation.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thymoglobuline doit toujours être utilisé sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier, les patients devant être attentivement surveillés pendant les perfusions.

Mises en garde

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 relargage des cytokines (SRC). De très rares cas d'anaphylaxie d'évolution fatale ont été rapportés (voir rubrique Effets indésirables). 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 ayant des antécédents d'anaphylaxie à Thymoglobuline ne doit être effectuée qu'après en avoir mûrement pesé les avantages et les risques. Les réactions associées à la perfusion (RAP) graves et aiguës correspondent à un SRC attribué au relargage des 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 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.

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 Posologie et mode d'administration).

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 un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) (voir rubrique Effets indésirables).

Risque de transmission d'agents infectieux

Le procédé de fabrication de ces immunoglobulines de lapin fait intervenir des produits d'origine humaine. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les produits d'origine humaine comprennent une sélection soigneuse de la matière première 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. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

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.

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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 lymphoprolifération.

+ Vaccins vivants atténués

Risque d'infection générale due au vaccin, susceptible d'être fatale. Ce risque est accru chez les patients déjà immunodéprimés en raison de la pathologie sous-jacente (aplasie médullaire).

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est susceptible d'induire la formation d'anticorps réagissant 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 et avec les tests de compatibilité croisée ou les tests de cytotoxicité des anticorps réactifs au panel.

Grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction n'a été effectuée avec Thymoglobuline (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Thymoglobuline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

On ignore si l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est excrétée dans le lait maternel. Dans la mesure où d'autres immunoglobulines le sont, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Thymoglobuline.

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 SCR, il est déconseillé aux patients de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines au cours du traitement par Thymoglobuline.

Effets indésirables

Événements indésirables observés lors d'une étude de surveillance multicentrique post-AMM française.

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.

Les données de sécurité reproduites dans le tableau représentent tous les événements indésirables notifiés pendant l'étude, quelle que soit leur relation avec Thymoglobuline.

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Très fréquent* :	Lymphocytopénie, neutropénie, thrombopénie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent** :	Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent :	Diarrhées, dysphagies, nausées, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	Prurit, éruptions cutanées
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent :	Myalgie
<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent :	Infection
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>	
Fréquent:	Tumeur maligne
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent :	Hypotension
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Tremblements
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquent	Maladie sérique

*Très fréquent ($\geq 1/10$) ** Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Réactions associées à la perfusion et affections du système immunitaire

Des RAP sont susceptibles de se produire après l'administration de Thymoglobuline et ce, dès la première ou la seconde perfusion au cours d'un seul cycle de traitement par Thymoglobuline. 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 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 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des réactions anaphylactiques graves et dans de très rares cas, d'évolution fatale, ont été rapportées (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les décès se sont produits chez des patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline pendant l'événement.

Des RAP compatibles avec un SRC ont été signalées (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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).

Depuis la commercialisation, des réactions telles que fièvre, éruptions cutanées, 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 et une septicémie ont été rapportées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans de rares cas, des tumeurs malignes, notamment, mais pas uniquement limitées, des PTLD et autres lymphomes, ainsi que des tumeurs solides, ont été rapportées (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Ces événements indésirables ont toujours été associés à une combinaison de plusieurs immunosuppresseurs.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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 Posologie et mode d'administration). Il n'existe pas d'antidote.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA04

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

Le mécanisme d'action de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est le suivant :

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 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.

Outre son effet de déplétion des lymphocytes T, l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains, déclenche d'autres fonctions lymphocytaires en rapport avec 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⁺ et CD8⁺) avec synthèse d'IL-2 et d'IFN- γ et l'expression de CD25. Cette activité mitogène implique principalement la voie CD2. À 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 des IFN- γ et des CD25, mais sans diminution de la sécrétion d'IL-2.

In vitro, Thymoglobuline n'active pas les lymphocytes B.

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 et 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.

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 de l'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.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicité par administrations 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Glycine, chlorure de sodium et mannitol.

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 Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

Durée de conservation

3 ans.

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

Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2-8°C.

Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservation du produit reconstitué voir rubrique Durée de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 mg de poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) – boîte de 1.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

La reconstitution doit être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.

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.

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

570 281-8 : Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) – boîte de 1

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier.

CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agréé aux collectivités.

Date de dernière révision : février 2009

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

N° Indigo : 0825 825 863 – Pharmacovigilance : N° Indigo : 0 825 801 051

Information médicale et pharmaceutique : N° Indigo : 0 825 801 403