

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ATGAM^{MD}

(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin])

Solution, 50 mg/mL, voie intraveineuse

IMMUNOSUPPRESSEUR

Code ATC : L04AA03

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
31 mai 1983

Date de révision :
31 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 284085

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2025-01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	2025-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2025-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	2025-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées	2025-01

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	11

7.1.1	Femmes enceintes	11
7.1.2	Femmes qui allaitent	11
7.1.3	Enfants	11
7.1.4	Personnes âgées	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	12
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	13
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		16
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
14	ÉTUDES CLINIQUES	17
15	MICROBIOLOGIE.....	18
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	18
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) est indiqué pour tout patient chez qui une diminution de la fonction des lymphocytes T périphériques, mesurée par le test des cellules formant des rosettes, est souhaitable. ATGAM est utilisé dans le traitement de l'anémie aplasique, les rejets d'allogreffes rénales en association avec un traitement classique pour les épisodes de rejet aigu ou en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs pour retarder la survenue du premier épisode de rejet.

1.1 Enfants

Enfants (*18 ans et moins*) : L'expérience chez les enfants est limitée (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Comme on le précise dans la littérature et les résultats des études cliniques, l'administration d'ATGAM à un nombre limité de patients âgés (> 65 ans) n'a fait ressortir aucune différence de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

ATGAM est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, TENEURS ET CONDITIONNEMENT](#).

Ne pas administrer ATGAM aux patients ayant déjà présenté une réaction systémique sévère lors de l'administration d'ATGAM ou de toute autre préparation à base de gammaglobuline de cheval.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Cesser le traitement par ATGAM si l'une des manifestations suivantes se produit (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*) :
 - Anaphylaxie - Des cas d'anaphylaxie ont été signalés chez des patients traités par ATGAM. En injection intraveineuse, ATGAM peut causer une anaphylaxie potentiellement mortelle. Surveiller les patients pour déceler des signes et symptômes d'anaphylaxie tout au long de la perfusion et pendant au moins 24 heures après la fin de celle-ci;
 - Thrombocytopenie sévère et réfractaire;
 - Leucopénie sévère et réfractaire.
- Le traitement par ATGAM doit être effectué dans un établissement ayant, sur les lieux, un personnel et des installations de laboratoire adéquats, et pouvant assurer la mise en route des mesures médicales de soutien nécessaires.
- Seuls les médecins ayant l'expérience du traitement immunosuppresseur et du traitement des cas de transplantation rénale sont à même d'utiliser ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'apparition d'une réaction systémique telle qu'une éruption cutanée généralisée, une tachycardie, une dyspnée, une hypotension artérielle ou une anaphylaxie exclut toute nouvelle administration d'ATGAM.

Anaphylaxie / test cutané : Il est **fortement** conseillé d'effectuer un test cutané avant de procéder à la première perfusion intraveineuse d'ATGAM. En premier lieu, on pratique un test sous forme de piqûre épidermique d'ATGAM non dilué. En l'absence de formation d'une papule 10 minutes après la piqûre épidermique, on pratique un test intradermique au moyen de 0,02 mL d'ATGAM dilué dans une solution saline (1:1000 v/v), parallèlement à une injection témoin du même volume de solution saline à un point distinct. Les résultats sont vérifiés 10 minutes plus tard. La formation d'une papule au point d'injection d'ATGAM de 3 mm de diamètre ou d'un diamètre supérieur à celle qui est visible au point d'injection témoin (solution saline seule) suggère une hypersensibilité clinique au médicament; cela augmente le risque de réaction allergique systémique.

En cas de réaction locale positive au test cutané par ATGAM, il faut sérieusement envisager une autre possibilité thérapeutique. Le rapport risques-bienfaits doit être soigneusement évalué. Si on juge que le traitement par ATGAM est indiqué malgré la réaction locale positive au test cutané, le traitement doit être effectué dans un établissement disposant de possibilités de mise en route immédiate de soins intensifs et en présence d'un médecin connaissant bien le traitement des réactions allergiques pouvant mettre en jeu la vie du patient.

REMARQUE : La valeur prédictive de ce test n'est pas prouvée en clinique. Des réactions allergiques à ATGAM peuvent survenir malgré un test cutané négatif. De plus, comme on l'a décrit précédemment, le test cutané n'a pas de valeur prédictive quant à la possibilité d'apparition ultérieure de maladie sérique (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- ATGAM est généralement utilisé en association avec l'azathioprine et des corticostéroïdes, produits couramment administrés pour supprimer la réponse immunologique. Il faut faire preuve de prudence lors de traitements répétés par ATGAM et surveiller le patient de près pour déceler tout signe de réaction allergique.
- Le traitement recommandé pour certaines réactions indésirables pouvant survenir sous ATGAM est donné ci-après :
 - L'anaphylaxie est un effet peu fréquent, mais s'il survient au cours du traitement par ATGAM, cesser immédiatement la perfusion d'ATGAM et administrer 0,3 mL de solution aqueuse d'épinéphrine (dilution de 1:1000) par voie intramusculaire ainsi que des corticostéroïdes.
 - L'hypotension artérielle peut dénoter une anaphylaxie. Cesser la perfusion d'ATGAM et stabiliser la tension artérielle à l'aide d'un vasopresseur, au besoin.
 - La détresse respiratoire peut être révélatrice d'une réaction anaphylactoïde. Cesser la perfusion d'ATGAM. Si cette détresse persiste, administrer un antihistaminique, de l'épinéphrine, un corticostéroïde ou une association des trois. Instaurer une assistance respiratoire et recourir aux autres mesures de réanimation. NE PAS reprendre le traitement par ATGAM.
 - Une douleur dans la poitrine, le flanc ou le dos peut être révélatrice d'une anaphylaxie ou d'une hémolyse. Le traitement est identique à celui de la détresse respiratoire.
 - L'hémolyse ne peut généralement être décelée que par des examens de laboratoire. De rares cas

d'hémolyse fulminante ont été rapportés. Le traitement approprié comprend souvent une transfusion d'érythrocytes. Au besoin, administrer du mannitol, du furosémide, du bicarbonate de sodium et des liquides par voie intraveineuse. Une hémolyse sévère et réfractaire peut nécessiter l'arrêt du traitement par ATGAM.

- La thrombocytopénie et la leucopénie sont, en général, de nature transitoire. La numération plaquettaire et le nombre de globules blancs reviennent généralement à des niveaux convenables, sans besoin d'interrompre le traitement ou d'effectuer des transfusions. Si la thrombocytopénie et la leucopénie s'aggravent, il peut être utile de réduire la dose de l'immunosuppresseur administré en concomitance (particulièrement l'azathioprine). Si, après 1 ou 2 jours, la situation ne s'est pas améliorée, on peut également réduire la dose d'ATGAM.
- La fièvre et les frissons sont des effets fréquents du traitement par ATGAM. Il est possible qu'ATGAM entraîne la libération de pyrogènes endogènes de leucocytes. L'administration prophylactique et/ou thérapeutique d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes permet généralement de maîtriser cette réaction.
- Le prurit et l'érythème sont probablement dus à l'effet d'ATGAM sur les éléments du sang. Les antihistaminiques soulagent généralement ces symptômes.
- Des symptômes apparentés à ceux de la maladie sérique peuvent se manifester chez des patients aplasiques traités par des corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse. La résolution des symptômes est généralement rapide et on n'a pas observé de séquelles à long terme. L'administration de corticostéroïdes à titre prophylactique pourrait diminuer la fréquence de cette réaction.
- Une phlébite chimique peut être causée par la perfusion d'ATGAM dans les veines périphériques. Cet effet peut souvent être évité par l'administration de la solution pour perfusion dans une veine à grand débit. Une veine sous-cutanée artérialisée par une fistule de Brescia est aussi un bon site d'administration.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Allogreffe de rein

Des adultes ayant subi une allogreffe rénale ont reçu ATGAM à raison de 10 à 30 mg/kg de poids corporel par jour. Les quelques enfants ayant fait l'objet d'une étude ont reçu de 5 à 25 mg/kg par jour d'ATGAM. ATGAM a été utilisé pour retarder la survenue du premier épisode de rejet et lors du premier épisode de rejet. La plupart des patients traités par ATGAM pour l'épisode aigu de rejet n'avaient pas reçu ce médicament depuis le début de la transplantation.

Pour retarder la survenue du rejet de l'allogreffe : La posologie recommandée est de 15 mg/kg par jour, pendant 14 jours, ensuite tous les 2 jours, pour un total de 21 doses sur un cycle de 28 jours. Il faut administrer la première dose dans les 24 heures précédant ou suivant la transplantation.

Traitement du rejet : On peut différer l'administration de la première dose d'ATGAM jusqu'au moment du diagnostic du premier épisode de rejet. La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/kg par jour, pendant 14 jours. Un traitement supplémentaire, tous les 2 jours, allant jusqu'à 21 doses au total, peut être donné.

Autres allogreffes

ATGAM a été utilisé dans des cas de transplantation du foie à des doses de 8 à 15 mg/kg par jour; le traitement a duré en moyenne 13 jours. Pour les transplantations cardiaques, la moyenne des doses

quotidiennes intermittentes était de 8 mg/kg (min.-max. : de 5 à 11 mg/kg); la durée moyenne du traitement était de 4 mois, et la moyenne des doses était de 29 (de 7 à 49). Chez les brûlés ayant reçu des allogreffes cutanées temporaires, les doses administrées étaient de 10 à 15 mg/kg, jusqu'à concurrence de 24 doses. Tous les patients ont reçu la première dose d'ATGAM dans les 24 heures précédant ou suivant l'intervention chirurgicale.

Grefe de moelle osseuse

Différents schémas posologiques d'ATGAM ont été utilisés en cas de greffe médullaire. En général, les patients ont reçu de 3 à 14 doses de 7 à 20 mg/kg. La première dose a été administrée 9 jours avant la greffe, à titre de traitement préparatoire, de 7 à 30 jours après l'intervention, pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte, ou lors du diagnostic d'une telle réaction.

Anémie aplasique

Différents schémas posologiques d'ATGAM ont été utilisés pour le traitement de l'anémie aplasique, généralement de 8 à 21 doses de 10 à 20 mg/kg. L'administration d'ATGAM pouvant entraîner une thrombocytopenie, les patients qui reçoivent ce produit pour traiter une anémie aplasique pourraient avoir besoin de transfusions prophylactiques de plaquettes pour maintenir celles-ci à un taux acceptable du point de vue clinique.

L'expérience clinique ne semble révéler aucune différence en ce qui concerne la réponse des patients âgés et celle des patients plus jeunes.

Traitement de l'anémie aplasique – traitement immunosuppresseur concomitant et prémédication

En général, ATGAM est administré avec de la ciclosporine.

Il est recommandé d'administrer une prémédication (corticostéroïdes et antihistaminiques) avant la perfusion d'ATGAM, conformément aux lignes directrices locales en matière de traitement. L'administration d'un antipyrétique pourrait aussi améliorer la tolérabilité de la perfusion d'ATGAM.

Autres indications

ATGAM a également été utilisé dans les cas de syndrome de Sézary, de leucémie à lymphocytes T et de syndrome néphrotique. Bien que certains patients aient reçu de fortes doses multiples et intermittentes, durant des périodes prolongées, aucune norme posologique n'a été établie.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux/par voie parentérale

Diluer la solution concentrée ATGAM dans une solution stérile pour perfusion intraveineuse en inversant le flacon ou le sac de solution stérile, pour que le produit non dilué ne soit pas en contact avec l'air se trouvant à l'intérieur.

Ajouter la dose quotidienne totale d'ATGAM dans le sac ou le flacon inversés de l'une des solutions stériles suivantes :

- Solution de chlorure de sodium à 0,9 % :
- Solution de dextrose / solution de chlorure de sodium :
 - o solution de dextrose à 5 % (50 mg/mL) dans une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/mL)
 - o solution de dextrose à 5 % (50 mg/mL) dans une solution de chlorure de sodium à 0,225 % (2,25 mg/mL)

En raison de la formation possible d'un précipité, il n'est pas conseillé de diluer ATGAM dans une solution de dextrose seule.

La concentration recommandée de la solution diluée d'ATGAM est de 1 mg/mL dans la solution stérile. La concentration ne doit pas dépasser 4 mg/mL.

Faire tourner doucement le récipient sur lui-même afin d'obtenir un mélange homogène.

Il a été démontré qu'ATGAM, une fois dilué, est stable sur les plans physique et chimique pendant une période allant jusqu'à 24 heures, à une température de 25 °C et à des concentrations pouvant atteindre 4 mg par mL. Ne pas conserver ATGAM sous forme diluée pendant plus de 24 heures (incluant la durée de la perfusion). S'il faut diluer le produit, conserver la solution à la température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de dilution permette d'écartier le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

4.4 Administration

Effectuer, avant l'administration, une inspection visuelle des produits parentéraux, pour vérifier l'absence de particules et de décoloration, si la solution et le conditionnement le permettent. ATGAM étant un produit à base de gammaglobuline, la solution concentrée et la solution diluée sont des solutions aqueuses stériles transparentes ou légèrement opalescentes, incolores, rosâtres ou brunâtres qui peuvent former un léger dépôt granuleux ou floconneux. Ne pas agiter ATGAM (dilué ou non dilué), car cela peut provoquer un excès de mousse et/ou une dénaturation de la protéine.

Lors des études cliniques, la plupart des investigateurs ont choisi de perfuser ATGAM dans une dérivation vasculaire, une fistule artérioveineuse ou une veine centrale à grand débit, à travers un filtre en ligne à pores de 0,2 à 1 micron. Le filtre en ligne doit être utilisé pour toutes les perfusions intraveineuses, pour éviter l'administration accidentelle d'une particule insoluble formée dans le produit au cours de la conservation.

La perfusion dans une veine à grand débit réduit au minimum le risque de phlébite ou de thrombose.

Ne pas perfuser une dose d'ATGAM en moins de 4 heures. Mettre au rebut toute portion inutilisée ou tout déchet.

Durant l'administration d'ATGAM, toujours avoir à portée de la main de l'épinéphrine, des antihistaminiques, des corticostéroïdes, des seringues, ainsi que des accessoires de ventilation.

Surveiller le patient continuellement au cours de la perfusion, à la recherche de signes de réaction allergique (*voir* [4.1 Considérations posologiques](#)).

4.5 Dose omise

Normalement, ATGAM est administré par un professionnel de la santé à l'hôpital. Advenant qu'une dose soit sautée, le patient doit communiquer avec son professionnel de la santé.

5 SURDOSAGE

Étant donné le mode d'action d'ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) et le fait qu'il s'agit d'une substance biologique, on s'attend que la dose maximale tolérée varie d'un patient à un autre. Jusqu'à présent, la plus forte dose unitaire quotidienne administrée à un patient (transplantation rénale) était de 7000 mg, à la concentration d'environ 10 mg/mL de solution salée. Cette dose est 7 fois plus forte que la dose totale et la concentration recommandées. Il n'y a eu, chez ce patient, aucun signe d'intoxication aiguë ni de séquelle tardive.

Ni la dose thérapeutique maximale ni le plus grand nombre de doses (10 à 20 mg/kg/dose) pouvant être administrées à un patient n'ont encore été déterminés. Certains patients ayant subi une transplantation rénale ont reçu jusqu'à 50 doses en 4 mois, et d'autres ont été traités selon le schéma de 21 doses sur 28 jours, suivi de 3 cycles supplémentaires, pour le traitement de l'épisode aigu de rejet. La fréquence des manifestations toxiques n'était pas plus élevée avec ces schémas posologiques, mais une surveillance étroite est recommandée chez ces patients.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution à 50 mg/mL	Glycine Acide chlorhydrique Hydroxyde de sodium Eau pour préparations injectables

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) se présente en emballages de 5 ampoules de 5 mL renfermant chacune 250 mg de protéines. Chaque mL d'ATGAM contient 50 mg de gammaglobuline équine stabilisée dans 0,3 M de glycine jusqu'à l'obtention d'un pH d'environ 6,8.

Emballages de 5 ampoules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Ce produit est préparé à partir de vastes échantillons groupés de plasma humain. Il est donc possible que ce produit contienne des agents causaux de maladies virales ou d'autres affections de nature indéterminée.

Généralités

Les processus de fabrication utilisés dans les centres de don de sang et les tests d'analyse du plasma sont conçus pour diminuer le risque de transmission d'infection virale. Il n'en reste pas moins que ce risque ne peut être complètement exclu.

On déconseille de diluer ATGAM dans une solution de dextrose pour perfusion, car la faible concentration saline peut provoquer une précipitation du produit. Il est également déconseillé d'utiliser des solutions pour perfusion très acides, à cause du risque d'instabilité physique au fil du temps.

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de manifestations indésirables avant et après le traitement par ATGAM.

Emploi concomitant de vaccins

L'innocuité et l'efficacité de l'immunisation au moyen de vaccins pendant le traitement par ATGAM n'ont pas été étudiées. Il est déconseillé de vacciner un patient traité par ATGAM, car lorsqu'un vaccin à base de virus vivants est administré après une perfusion d'immunoglobuline, la réplication virale pourrait ne pas se faire correctement et l'efficacité des vaccins pourrait être réduite. Il convient de lire les renseignements thérapeutiques des vaccins concernés pour déterminer le laps de temps à respecter entre la vaccination et le traitement immunosuppresseur.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet d'ATGAM sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude. En raison des effets indésirables possibles (p. ex., étourdissements, convulsions, confusion, syncope), les patients qui prennent ce médicament doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou qu'ils utilisent une machine.

Système immunitaire

ATGAM étant un agent immunosuppresseur habituellement administré en association avec des corticostéroïdes et des antimétabolites, il importe d'exercer une surveillance rigoureuse pour déceler tout signe de leucopénie, de thrombocytopenie ou d'infection. En cas d'infection, administrer rapidement le traitement complémentaire approprié. Le médecin doit décider s'il faut poursuivre ou non le traitement par ATGAM, en fonction du tableau clinique.

Réactions à médiation immunitaire

Dans de rares cas, des réactions à médiation immunitaire graves sont survenues durant l'emploi d'ATGAM. Des signes cliniques associés à l'anaphylaxie, des réactions liées à la perfusion et des cas de maladie sérique (se manifestant par une éruption cutanée, une arthralgie, une pyrexie, des frissons et de la douleur) ont été signalés ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

Compte tenu du mode d'action d'ATGAM, il existe un risque de syndrome de libération de cytokines, parfois mortel.

Infection

Vu les effets immunosuppresseurs d'ATGAM, l'apparition d'infections opportuniste (bactériennes ou fongiques) est très courante. Des cas d'état septicémique ont également été signalés. Le risque de

réactivation de certains virus (p. ex., du cytomégalovirus [CMV], du virus d'Epstein-Barr [VEB], du virus de l'herpès [VHS]) est accru. Surveiller étroitement les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection. Des médecins ont constaté que ce risque peut être réduit en diminuant la posologie des autres immunosuppresseurs devant être administrés en même temps qu'ATGAM.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Chez les patients souffrant d'anémie aplasique et d'autres anomalies hématologiques ayant reçu ATGAM, on a observé des résultats anormaux aux explorations fonctionnelles hépatique et rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ATGAM et pendant au moins les 10 semaines suivant la fin du traitement ([voir 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) après une exposition à ATGAM similaire à celle obtenue chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques.

- **Risque tératogène**

ATGAM n'a pas été tératogène chez les rats et les singes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction. On ne s'attend pas à de tels effets toxiques chez l'humain ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Thrombocytopénie et neutropénie

Le traitement par ATGAM peut exacerber la thrombocytopénie et la neutropénie. Il faudra songer à mettre fin au traitement en cas de thrombocytopénie ou de neutropénie sévères ou réfractaires.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Il y a peu de données sur l'utilisation d'ATGAM chez la femme enceinte. Il est impossible de prévoir l'issue des grossesses. Par conséquent, on ne doit employer ATGAM durant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si ATGAM passe dans le lait maternel. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, des précautions s'imposent. Par conséquent, étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nouveau-né ou l'enfant allaité, on doit choisir entre l'allaitement ou un traitement par ATGAM en fonction de l'importance du traitement pour la mère et le risque pour l'enfant.

7.1.3 Enfants

ATGAM a été administré, sans effets nocifs, à un petit nombre d'enfants ayant subi une allogreffe rénale, hépatique ou médullaire, ainsi qu'à des enfants souffrant d'anémie aplasique, à des posologies

comparables à celles utilisées chez l'adulte.

7.1.4 Personnes âgées

L'expérience clinique limitée au sein de la population âgée (≥ 65 ans) ne semble révéler aucune différence en ce qui concerne la réponse des patients âgés et celle des patients plus jeunes. En général, on doit déterminer avec prudence la dose d'un patient âgé et commencer par la dose la plus faible de l'éventail posologique (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), vu la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux dans ce groupe d'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les manifestations indésirables le plus souvent signalées étaient les suivantes : frissons (14 %), fièvre (33 %), leucopénie (14 %), thrombocytopénie (11 %) et réactions cutanées telles que prurit, éruption, urticaire, papules et érythème (12,5 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'expérience clinique de départ avec ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) concerne des cas d'allogreffe rénale ayant également fait l'objet d'un traitement immunosuppresseur classique (azathioprine, corticostéroïdes).

Dans des essais cliniques comparatifs, les effets indésirables suivants ont été observés (tableau 2) :

Tableau 2 – Effets indésirables observés au cours des essais cliniques ≥ 1 %

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Leucopénie Thrombocytopénie
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée ^a Nausées ^a Stomatite ^a Vomissements ^a
Troubles généraux et affections au point d'injection	Douleur à la poitrine ^a Frissons ^b Douleur au point de perfusion ^a Pyrexie ^{a,b}
Troubles du système immunitaire	Maladie sérique ^b
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	Thrombose de la fistule artérioveineuse
Résultats d'examens	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ^b Résultats anormaux aux épreuves de la fonction rénale ^b
Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs	Arthralgie Dorsalgie ^a
Troubles du système nerveux	Céphalées
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée ^a
Troubles cutanés et sous-cutanés	Sueurs nocturnes ^a Prurit Éruptions cutanées ^b Urticaire Réaction papulo-érythémateuse
Troubles vasculaires	Hypotension ^a Thrombophlébite ^{a,b}
a. Autres réactions rapportées chez des patients ayant reçu une allogreffe du rein ou des sujets aplasiques	
b. Réactions fréquemment rapportées chez les patients atteints d'anémie aplasique	

La fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les patients traités pour une anémie aplasique. Les investigateurs sont d'avis que la fréquence élevée d'éruptions cutanées et d'arthralgie témoigne de la maladie sérique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les réactions rarement signalées sont :

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles oculaires : œdème périorbitaire

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale haute

Troubles généraux et affections au point d'injection : œdème, malaise

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique
Infections et infestations : encéphalite, infection, herpès
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : déhiscence de plaie
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie
Troubles du système nerveux : crises convulsives, étourdissements, paresthésie, syncope
Troubles psychiatriques : agitation
Troubles rénaux et urinaires : protéinurie, thrombose de l'artère rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hoquet, laryngospasme, épanchement pleural, œdème pulmonaire
Troubles cutanés et sous-cutanés : épidermolyse bulleuse toxique
Troubles vasculaires : hypertension, occlusion de la veine iliaque

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Chez les patients souffrant d'anémie aplasique et d'autres anomalies hématologiques et ayant reçu ATGAM, on a observé des résultats anormaux aux explorations fonctionnelles hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline) et rénale (créatinine sérique). Dans quelques essais cliniques, on a noté des signes cliniques et paracliniques de la maladie sérique chez la majorité des patients.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Voir ci-dessous la liste des effets indésirables observés après la commercialisation.

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie, éosinophilie, granulocytopenie, hémolyse, anémie hémolytique, neutropénie, pancytopenie
Troubles cardiaques : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : aplasie
Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, douleur buccale
Troubles généraux et affections au point d'injection : érythème au point de perfusion, œdème au point de perfusion, douleur
Infections et infestations : infection à cytomégalovirus, infection par le virus d'Epstein-Barr, hépatite virale, infection localisée, état septicémique, infection générale
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : rupture du rein
Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs : douleur au niveau des flancs, rigidité musculaire, myalgie, douleur aux extrémités
Troubles du système nerveux : dyskinésie, tremblements
Troubles psychiatriques : confusion, désorientation
Troubles rénaux et urinaires : hypertrophie des reins, insuffisance rénale aiguë
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : apnée, toux, épistaxis, douleur oropharyngée
Troubles cutanés et sous-cutanés : sueurs
Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, hypotension, vasculite

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La réduction de la dose d'un corticostéroïde ou d'un autre immunosuppresseur peut mettre au jour certaines réactions masquées à ATGAM. Dans ces conditions, il faut exercer une surveillance particulièrement attentive du patient durant et après le traitement par ATGAM.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) est la gammaglobuline purifiée, concentrée et stérile, principalement l'IgG monomérique, du plasma hyperimmun du cheval immunisé par des lymphocytes humains de thymus. ATGAM est composé d'anticorps qui se lient avec diverses protéines sur la surface des lymphocytes ainsi qu'aux granulocytes, aux plaquettes et aux cellules de la moelle osseuse.

ATGAM est un immunosuppresseur à action sélective sur les lymphocytes, tel qu'il a été démontré par son pouvoir de réduire le nombre de lymphocytes circulants, thymo-dépendants, formant des rosettes avec les érythrocytes de mouton. On pense que cet effet antilymphocytaire représente une modification de la fonction des lymphocytes T, qui sont responsables en partie de l'immunité à médiation cellulaire et qui participent à l'immunité humorale. Outre son activité antilymphocytaire, ATGAM renferme de faibles concentrations d'anticorps contre d'autres éléments figurés du sang. Chez les singes rhésus et cynomolgus, il réduit le taux de lymphocytes dans les régions thymo-dépendantes de la rate et des ganglions lymphatiques. Il diminue aussi les lymphocytes circulants formant des rosettes avec les érythrocytes de mouton pouvant être décelés, mais ATGAM n'entraîne pas de lymphopénie sévère.

10.2 Pharmacodynamie

Le mécanisme de l'immunosuppression provoquée par le sérum antithymocyte (équino) n'a pas été élucidé. Les données publiées indiquent que le principal mécanisme en jeu est la déplétion des lymphocytes circulants, en particulier les lymphocytes T. La déplétion des lymphocytes peut être causée par une lyse dépendante du complément et/ou une apoptose provoquée par l'activation. De plus, l'immunosuppression peut être médiée par la liaison des anticorps aux lymphocytes qui entraîne une activation partielle et une induction de l'anergie des lymphocytes.

Le mode d'action du sérum antithymocyte (équin) dans le traitement de l'anémie aplasique est attribué à ses effets immunosuppresseurs. De plus, le sérum antithymocyte (équin) stimule directement la croissance des cellules souches hématopoïétiques et la libération des facteurs de croissance hématopoïétiques comme l'interleukine-3 et le facteur de stimulation des colonies de macrophages et de granulocytes.

En général, lorsque ATGAM est administré en même temps que d'autres immunosuppresseurs, tels que des antimétabolites et des corticostéroïdes, la réponse immunitaire du patient, en ce qui a trait aux anticorps dirigés contre la gammaglobuline de cheval, est minime.

10.3 Pharmacocinétique

Dans le cadre d'une petite étude clinique, de 10 à 15 mg/kg/jour de sérum antithymocyte (équin) ont été administrés par perfusion i.v. à 27 transplantés rénaux pendant deux semaines. La concentration maximale moyenne d'IgG de cheval dans le plasma était de 727 ± 310 µg/mL et la demi-vie plasmatique moyenne était de $5,7 \pm 3$ jours (min.-max. : 1,5-13 jours).

Populations particulières et états pathologiques

- **Insuffisances hépatique et rénale**

Les effets des insuffisances rénale et hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques d'ATGAM n'ont pas été évalués dans le cadre d'études cliniques.

- **Origine ethnique**

Une étude clinique a été réalisée pour caractériser la pharmacocinétique d'ATGAM chez 6 Japonais adultes présentant une anémie aplasique modérée ou sévère. Lorsque le médicament a été administré par perfusion intraveineuse à raison de 10 mg/kg/jour (N = 3) ou de 20 mg/kg/jour (N = 3) pendant 8 jours, la concentration moyenne s'est respectivement établie à 1180 ± 240 µg/mL et à 2060 ± 340 µg/mL, 1 heure après la perfusion du 8^e jour. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration de la dernière dose variait entre 1,3 et 6 jours chez ces patients.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les ampoules d'ATGAM au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Protéger les ampoules de la lumière en les conservant dans leur emballage.

La solution diluée doit être conservée à température ambiante. La solution doit être utilisée dans les 24 heures (incluant la durée de la perfusion).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration.](#)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équin)

Formule moléculaire et masse moléculaire : environ 150 kDa.

Caractéristiques du produit :

Le sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équien) est la gammaglobuline purifiée, concentrée et stérile, principalement l'IgG monomérique, du plasma hyperimmun du cheval immunisé par des lymphocytes humains de thymus. Il se présente sous la forme d'une solution aqueuse stérile transparente ou légèrement opalescente, incolore, rosâtre ou brunâtre et peut former un léger dépôt granuleux ou floconneux. La solution doit être diluée avant d'être administrée.

Le pH de la solution concentrée se situe dans l'intervalle de 6,4 à 7,2, et l'osmolalité est ≥ 240 mOsm/kg.

Inactivation virale

Les produits sanguins humains (érythrocytes et plasma) sont utilisés dans la fabrication des réactifs employés pour la purification d'ATGAM. Tout au long de la fabrication du produit, des mesures standard sont appliquées pour prévenir les infections découlant de l'utilisation de produits biologiques préparés au moyen de composantes humaines. En plus d'une sélection des donneurs et d'un dépistage des marqueurs spécifiques d'infection dans les dons individuels recueillis au moyen de techniques aseptiques standard, des étapes de fabrication sont prévues pour inactiver ou éliminer efficacement les virus.

Trois étapes de la fabrication d'ATGAM permettent d'inactiver ou d'éliminer efficacement les virus du plasma équien pour chaque lot du produit : un traitement chimique précipite les protéines du plasma équien et élimine une grande partie des virus équins; l'immunoabsorption permet de poursuivre la précipitation des virus équins et de les inactiver; et enfin, une chromatographie sur diéthylaminoéthyl-cellulose et une filtration virale viennent compléter la purification du produit. Malgré toutes ces mesures, il faut noter que le virus de l'encéphalomyocardite est le seul virus évalué à ce jour qui ne peut être éliminé efficacement par la dernière étape du processus. Par conséquent, la possibilité de transmission d'agents infectieux, y compris de virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes, ne peut être totalement exclue.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Études cliniques comparatives

Une immunosuppression a été démontrée chez des receveurs d'une allogreffe rénale traités par ATGAM. Administré avec un traitement classique lors du rejet du greffon, ATGAM accroît la fréquence de résolution de l'épisode aigu de rejet.

Ce médicament a également été administré comme adjuvant à d'autres traitements immunosuppresseurs pour retarder la survenue du premier épisode de rejet.

Études cliniques non comparatives

ATGAM a été administré à d'autres patients chez qui une diminution de la fonction des lymphocytes T périphériques est souhaitable. Ces patients souffraient d'anémie aplasique, d'une affection maligne à cellules T, d'une réaction du greffon contre l'hôte, ou avaient subi une greffe cutanée ou médullaire ou encore une transplantation cardiaque ou hépatique. Des rapports anecdotiques ont été publiés sur les

avantages de ce traitement, mais à ce jour, l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies dans d'autres situations que les transplantations rénales et l'anémie aplasique.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans le cadre d'études chez l'animal, ATGAM n'a pas été détecté à la limite de quantification dans le lait maternel des singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*).

Cancérogénicité : Aucune toxicité génétique d'ATGAM n'a été mise en évidence lors d'un test de mutation bactérienne (Ames) et de tests d'aberration chromosomique in vitro.

Les données non cliniques révèlent que l'humain n'est pas exposé à un risque particulier, d'après des études classiques de toxicité et de génotoxicité comportant des doses multiples. ATGAM n'a pas fait l'objet d'études sur la cancérogénicité ni sur le développement prénatal et postnatal.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration d'ATGAM à des singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) à des doses comparables à celles utilisées dans le cadre d'essais cliniques n'a pas provoqué de diminution de la fertilité chez les mâles et les femelles.

Dans le cadre d'études sur la reproduction menées chez le singe cynomolgus, ATGAM s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique. Des effets toxiques ont été observés chez la mère à des doses d'ATGAM ≥ 20 mg/kg/jour administrées pendant 14 jours. Des cas de mortalité maternelle se sont produits à la dose de 40 mg/kg/jour. Des cas de décès du fœtus sont survenus chez les mères qui ont reçu 20 mg/kg/jour durant la première partie de l'organogenèse, mais pas chez les mères qui ont reçu la même dose durant la deuxième partie de l'organogenèse. La mort des mères et des fœtus a été attribuée à une anémie maternelle provoquée par un antigène érythrocytaire qu'on ne retrouve pas chez l'humain. En conséquence, on ne s'attend pas à de tels effets toxiques sur le développement fœtal chez l'humain. ATGAM ne s'est révélé ni embryotoxique, ni fœtotoxique, ni tératogène chez des rats qui avaient reçu des doses comparables à celles utilisées chez l'humain. À la dose de 100 mg/kg administrée chez les rats durant l'organogenèse, une augmentation du nombre de vertèbres cervicales hypoplasiques a été observée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin])

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **ATGAM** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ATGAM** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins ayant l'expérience du traitement immunosuppresseur et du traitement des cas de transplantation d'organe sont à même d'utiliser ATGAM.
- Cesser le traitement par ATGAM en cas :
 - de réactions allergiques graves (anaphylaxie);
 - de diminution sévère et réfractaire du nombre de plaquettes (thrombocytopenie);
 - de diminution sévère et réfractaire du nombre de globules blancs (leucopénie).
- Pendant votre traitement par ATGAM, vous serez en observation dans un établissement doté d'installations de laboratoire adéquates et disposant d'un personnel capable d'assurer la mise en route des mesures médicales de soutien nécessaires.

Pourquoi utilise-t-on ATGAM?

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) est indiqué pour tout patient chez qui une diminution de la fonction des lymphocytes T (globules blancs) est souhaitable.

ATGAM s'utilise au moment du rejet de l'organe transplanté (comme une allogreffe rénale) et est administré avec d'autres traitements pour retarder la survenue du premier épisode de rejet. Il peut également être utilisé pour le traitement de l'anémie aplasique.

Comment ATGAM agit-il?

ATGAM est une immunoglobuline (anticorps) de cheval immunisé par des lymphocytes humains de thymus. Il agit en supprimant le système immunitaire (fonction des lymphocytes T).

Quels sont les ingrédients d'ATGAM?

Ingrédients médicinaux : sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équin)

Ingrédients non médicinaux : glycine, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

ATGAM se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution, 50 mg/mL (5 ampoules de 5 mL renfermant chacune 250 mg de protéines)

N'utilisez pas ATGAM dans les cas suivants :

- Vous ne devez pas recevoir ATGAM si vous avez déjà eu une réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons ou difficultés à respirer) après avoir reçu le produit ou toute autre préparation à base de gammaglobuline de cheval.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir ATGAM, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous prévoyez conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine;
- vous souffrez d'une maladie virale aiguë;
- vous avez déjà eu une infection sévère ou aiguë par le passé;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez;
- vous prévoyez vous faire vacciner ou avez reçu un vaccin depuis peu;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou dans celle de son contenant;
- vous prenez d'autres médicaments.

Autres mises en garde

L'effet d'ATGAM sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude. En raison des effets secondaires possibles (p. ex., étourdissements, convulsions, confusion, évanouissements), les patients qui prennent ce médicament doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou qu'ils utilisent une machine.

Ce produit est fabriqué avec des composantes de sang humain qui peuvent contenir l'agent causal de l'hépatite ou d'autres maladies virales. Les processus de fabrication utilisés dans les centres de don de sang et les tests d'analyse du plasma sont conçus pour diminuer le risque de transmission d'infection virale. Il n'en reste pas moins que ce risque ne peut être complètement exclu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ATGAM :

- Vous ne devriez pas recevoir de vaccins pendant votre traitement par ATGAM, car l'efficacité du vaccin pourrait être réduite.
- On déconseille de diluer ATGAM dans une solution de dextrose pour perfusion, car la faible concentration saline peut provoquer une précipitation du produit. Il est également déconseillé d'utiliser des solutions pour perfusion très acides, à cause du risque d'instabilité physique au fil du temps.

- La réduction de la dose d'un corticostéroïde ou d'un autre immunosuppresseur peut mettre au jour certaines réactions masquées à ATGAM. Un professionnel de la santé veillera sur vous pendant la perfusion d'ATGAM.

Comment ATGAM s'administre-t-il?

- ATGAM vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle

Un médecin ou un professionnel de la santé se chargera de préparer ATGAM et de vous l'administrer.

Il est possible que l'on vous fasse subir un test cutané avant de procéder à la première perfusion d'ATGAM.

La posologie recommandée d'ATGAM chez les adultes ayant subi une allogreffe rénale est de 10 à 30 mg/kg de poids corporel par jour. Pour retarder la survenue du rejet de l'allogreffe, la posologie recommandée est de 15 mg/kg par jour, pendant 14 jours, ensuite tous les 2 jours pendant 14 jours, pour un total de 21 doses en 28 jours. Il faut administrer la première dose dans les 24 heures précédant ou suivant la transplantation. Pour le traitement du rejet, la posologie recommandée est de 10 à 15 mg/kg par jour, pendant 14 jours. Un traitement supplémentaire, tous les 2 jours, allant jusqu'à 21 doses au total, peut être donné.

D'autres schémas posologiques pourraient être envisagés par votre médecin compte tenu de votre état.

Surdose

Étant donné le mode d'action d'ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) et le fait qu'il s'agit d'une substance biologique, on s'attend que la dose maximale tolérée varie d'une personne à l'autre. La fréquence des manifestations toxiques n'est pas plus élevée, quel que soit le schéma posologique.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'ATGAM, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Normalement, ATGAM vous sera administré par un professionnel de la santé à l'hôpital. Si vous ratez une dose, communiquez avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ATGAM?

Lorsque vous recevez ATGAM, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires survenus le plus souvent lors du traitement par ATGAM étaient les suivants : frissons, fièvre, leucopénie, thrombocytopenie et réactions cutanées (démangeaisons, éruption, urticaire, boule d'œdème et érythème).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Frissons		√	
Fièvre		√	
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs)		√	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)		√	
Réactions cutanées (démangeaisons, éruption, urticaire, boule d'œdème et érythème)		√	
Arthralgie (douleur articulaire)		√	
Maux de dos ou douleurs thoraciques		√	
Obstruction de l'abord vasculaire par un caillot sanguin		√	
Diarrhée		√	
Réactions allergiques (essoufflement, enflure de la bouche)		√	
Maux de tête		√	
Diminution de la tension artérielle		√	
Nausées et/ou vomissements		√	
Sueurs nocturnes		√	
Douleur au point de perfusion		√	
Caillot sanguin		√	
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline)		√	
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction rénale (créatinine sérique)		√	
Tachycardie (accélération du rythme cardiaque)		√	
Bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque)		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver les ampoules d'ATGAM au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger les ampoules de la lumière en les conservant dans leur emballage.

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

Pour en savoir plus sur ATGAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 31 janvier 2025