

MONOGRAPHIE

ATGAM* SOLUTION STÉRILE

(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin])

50 mg/mL

(Réservé à l'usage intraveineux)

Immunosuppresseur

**Pfizer Canada Inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5**

Date d'approbation :
Le 1^{er} septembre 2004

N° de contrôle 086555

* M.C. de Pharmacia & Upjohn Company
Pfizer Canada Inc., licencié
© Pfizer Canada Inc. 2004

MONOGRAPHIE

ATGAM* SOLUTION STÉRILE

(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino])
50 mg/mL

Immunosuppresseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 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 antilymphocytes 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 grave.

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. Dans une étude clinique restreinte, la demi-vie sérique d'ATGAM, administré avec d'autres immunosuppresseurs et titré en tant qu'IgG de cheval, était de $5,7 \pm 3$ jours.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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.

- A. Lors des études cliniques comparatives, cette 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.

- B. Dans des études cliniques non comparatives, ATGAM a été administré à d'autres patients chez qui une réduction de la fonction des cellules T pouvait être 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 les études comparatives visant à établir l'innocuité et l'efficacité du produit, dans d'autres situations que les transplantations rénales, ne sont pas encore terminées.

CONTRE-INDICATIONS

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) ne doit pas être administré aux patients ayant déjà présenté une réaction systémique grave lors de l'administration d'ATGAM ou de toute autre préparation à base de gammaglobuline de cheval.

MISES EN GARDE

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]).

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.

Cesser le traitement par ATGAM en cas :

1. d'anaphylaxie (*voir la rubrique **RÉACTIONS INDÉSIRABLES***);
2. de thrombocytopénie grave et réfractaire; ou
3. de leucopénie grave et réfractaire.

Ce produit est fabriqué avec des composants de sang humain qui peuvent contenir l'agent causal de l'hépatite ou d'autres maladies virales. Les processus de fabrication prescrits et 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.

PRÉCAUTIONS

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) 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 thrombocytopénie 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.

Certaines études semblent indiquer une augmentation de la fréquence d'infection à cytomégalovirus chez les patients traités par ATGAM. 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.

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.

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 le traitement par ATGAM.

Emploi du produit chez la femme enceinte ou qui allaite

L'administration d'ATGAM pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas fait l'objet d'une évaluation.

Emploi du produit chez l'enfant

L'expérience chez l'enfant est limitée. 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 réactions indésirables suivantes ont été observées à une fréquence supérieure à 5 % : fièvre (33 %), frissons (14 %), leucopénie (14 %), thrombocytopénie (11 %) et réactions cutanées à type d'éruption, de papules et d'érythème, de prurit et d'urticaire (12,5 %); à une fréquence de 1 à 5 % : arthralgies, céphalées, diarrhée, douleur au point de perfusion, douleur thoracique et (ou) dorsale, dyspnée, hypotension artérielle, nausées et (ou) vomissements, sueurs nocturnes, thrombophlébite périphérique, thrombose de la fistule artérioveineuse et stomatite.

La fréquence des réactions indésirables était plus élevée chez les patients traités pour une anémie aplasique. Les réactions fréquemment observées chez les patients ayant participé à des études sur l'anémie aplasique étaient : arthralgies, éruptions cutanées, fièvre, frissons et thrombocytopénie. Les investigateurs sont d'avis que la fréquence élevée d'éruptions cutanées et d'arthralgie témoigne de la maladie sérique. Chez les patients souffrant d'anémie aplasique et d'autres anomalies hématologiques et ayant reçu ATGAM, on a observé des troubles des fonctions 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.

On a rapporté d'autres réactions chez des patients ayant reçu une allogreffe du rein ou des sujets aplasiques traités par ce médicament : céphalées, diarrhée, dorsalgies, douleur au point de perfusion, douleur thoracique, dyspnée, hypotension artérielle, nausées, sueurs nocturnes, thrombophlébite périphérique, thrombose de la fistule artérioveineuse, stomatite et vomissements.

Les réactions **rarement** signalées sont : agitation, anaphylaxie, crises convulsives, désunion des sutures de plaie, douleur épigastrique ou hoquet, encéphalite éventuelle, épanchement pleural, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), étourdissements, faiblesse ou évanouissement, hyperglycémie, hypertension artérielle, infection, laryngospasme, lymphadénopathie, malaise, obstruction de la veine iliaque, œdème, œdème périorbitaire, œdème pulmonaire, paresthésie, protéinurie, réactivation d'herpès, tachycardie et thrombose de l'artère rénale.

Expérience postcommercialisation

Pendant environ 5 ans de pharmacovigilance, les fréquences de réactions indésirables signalées de façon spontanée étaient les suivantes : éruption cutanée (27 %), fièvre (51 %), frissons (16 %), infection systémique (13 %), leucopénie (14 %) et thrombocytopénie (30 %).

Parmi les **réactions rapportées selon une fréquence de 5 à 10 %**, citons : anomalies des épreuves de la fonction rénale, arthralgies, diarrhée, douleur au niveau du thorax, du dos ou des

flancs, dyspnée ou apnée, nausées et (ou) vomissements et symptômes apparentés à ceux de la maladie sérique.

Parmi les **réactions rapportées selon une fréquence inférieure à 5 %**, citons : anaphylaxie, anémie, anomalies des épreuves de la fonction hépatique, aplasie médullaire ou pancytopenie, céphalées, confusion ou désorientation, crises convulsives, douleur, douleur abdominale, douleur bucco-pharyngée, douleur gastrique ou épigastrique, enflure ou rougeur au point de perfusion, éosinophilie, épistaxis, étourdissements, évanouissement, hémolyse ou anémie hémolytique, hépatite virale, hyperglycémie, hypersudation, hypertension artérielle, hypertrophie ou rupture du rein, hypotension artérielle, infection à herpès simplex, infection localisée, insuffisance rénale aiguë, laryngospasme/œdème laryngé, lymphadénopathie, malaise, mouvements involontaires anormaux ou tremblements, myalgie ou douleur dans les jambes, neutropénie ou granulocytopenie, œdème, œdème pulmonaire ou insuffisance cardiaque, paresthésie, rigidité, saignement digestif ou perforation gastro-intestinale, tachycardie, toux, thrombophlébite, thrombose de l'artère rénale, thrombose veineuse profonde et vasculite.

Le traitement recommandé pour certaines réactions indésirables pouvant survenir sous ATGAM est donné ci-après :

1. **L'ANAPHYLAXIE** est un effet peu fréquent, mais grave, et peut survenir lors du traitement par ATGAM. Le cas échéant, 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; instaurer une assistance respiratoire et recourir aux autres mesures de réanimation. **NE PAS REPRENDRE** le traitement par ATGAM.
2. **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 grave et réfractaire peut nécessiter l'arrêt du traitement par ATGAM.
3. 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 thrombocytopenie 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 (*voir la rubrique **MISES EN GARDE***).
4. 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.

5. 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. En cas d'hémolyse, on peut instituer le traitement indiqué au point 2, ci-dessus.
6. **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.
7. **FIÈVRE ET 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.
8. 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.
9. Le **PRURIT ET L'ÉRYTHÈME** sont probablement dus à l'effet d'ATGAM sur les éléments du sang. Les antihistaminiques soulagent généralement ces symptômes.
10. **SYMPTÔMES APPARENTÉS À CEUX DE LA MALADIE SÉRIQUE** 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Étant donné le mode d'action d'ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) 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.

Le plus grand nombre de doses (10 à 20 mg/kg/dose) pouvant être administrées à un patient n'a pas encore été déterminé. 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.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

1. **Allogreffe de rein**

Des adultes ayant subi une allogreffe rénale ont reçu ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) 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^{5, 9, 19, 27} et lors du premier épisode de rejet^{7, 14, 18, 21, 25}. 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.

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; surveiller le patient de près pour déceler tout signe de réaction allergique.

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 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.

2. **Autres allogreffes**

ATGAM a été utilisé dans des cas de transplantation du foie²⁶ à des doses de 8 à 15 mg/kg par jour; le traitement a duré en moyenne 13 jours. Pour les transplantations cardiaques^{13, 16, 23}, la moyenne des doses quotidiennes intermittentes était de 8 mg/kg (éventail des doses : 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^{3, 4, 8}, 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.

3. **Greffe de moelle osseuse**

Différents schémas posologiques d'ATGAM ont été utilisés en cas de greffe médullaire^{17, 20, 28, 29}. 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.

4. **Anémie aplasique**

Différents schémas posologiques d'ATGAM ont été utilisés pour le traitement de l'anémie aplasique^{1, 2, 6, 7,10, 11, 24}, généralement de 8 à 21 doses de 10 à 20 mg/kg.

5. **Autres indications**

ATGAM a également été utilisé dans les cas de syndrome de Sézary, de leucémie à lymphocytes T^{12, 15} 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.

PRÉPARATION ET ADMINISTRATION

1. **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 du sérum physiologique (1:1000 v/v), parallèlement à une injection témoin du même volume de sérum physiologique à un point distinct. Les résultats sont vérifiés 10 minutes plus tard. La formation d'une papule au point de perfusion d'ATGAM de 3 mm de diamètre ou d'un diamètre supérieur au diamètre de celle qui est visible au point d'injection témoin (solution physiologique 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.

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.

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 les rubriques MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

2. Directives de perfusion

- (i) 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, il peut être transparent ou légèrement opalescent, incolore, rosâtre ou brunâtre, et peut former un léger dépôt granuleux ou floconneux durant la conservation. Ne pas agiter ATGAM (dilué ou non dilué), car cela peut provoquer un excès de mousse et (ou) une dénaturation de la protéine.
- (ii) Diluer ATGAM dans une solution stérile pour perfusion intraveineuse en inversant le flacon 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 à la solution stérile de manière à ne pas dépasser la concentration de 4 mg de produit par mL de solution. 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 des concentrations pouvant atteindre 4 mg par mL des diluants suivants :
 - chlorure de sodium pour injection à 0,9 %;
 - dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % pour injection; et
 - dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % pour injection.
 On déconseille de diluer ATGAM dans une solution de dextrose, car la faible concentration saline peut provoquer une précipitation du produit. Les solutions pour perfusion très acides peuvent aussi contribuer à une instabilité physique au fil du temps.
- (iii) Ne pas conserver ATGAM sous forme diluée pendant plus de 24 heures (incluant la durée de la perfusion). S'il faut diluer le produit avant le moment de la perfusion, conserver la solution au réfrigérateur. La solution d'ATGAM diluée doit être à la température ambiante avant d'être perfusée.
- (iv) 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.
- (v) La perfusion dans une veine à grand débit réduit au minimum le risque de phlébite ou de thrombose.
- (vi) Ne pas perfuser une dose d'ATGAM en moins de 4 heures.
- (vii) 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.
- (viii) Surveiller le patient continuellement au cours de la perfusion, à la recherche de signes de réaction allergique (*voir la rubrique **RÉACTIONS INDÉSIRABLES***).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune internationale (DCI): sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équin)

Poids moléculaire : Le poids moléculaire déterminé par électrophorèse est d'environ 150 000.

Description : Le sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équin) est la gammaglobuline purifiée, concentrée et stérile, principalement l'IgG monomérique, du plasma hyperimmun du cheval immunisé par des lymphocytes humains de thymus.

Composition : Chaque mL d'ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocytes [équin]) contient 50 mg de gammaglobuline équine stabilisée dans 0,3 M de glycine jusqu'à l'obtention d'un pH d'environ 6,8.

Stabilité et 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.

Produits parentéraux : ATGAM peut être dilué à des concentrations pouvant atteindre 4 mg/mL dans les produits suivants :

chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % pour injection, dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % pour injection.

La solution diluée est stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur. Elle doit être ramenée à la température ambiante avant d'être perfusée. Il est indiqué d'administrer ATGAM dans une dérivation vasculaire, une fistule artérioveineuse ou une veine centrale à grand débit à travers un filtre en ligne comportant des pores de 0,2 à 1 micron de diamètre. Le filtre en ligne doit être utilisé pour toutes les perfusions d'ATGAM pour éviter l'administration de particules insolubles formées pendant la conservation. L'administration dans des veines à grand débit réduit au minimum le risque de phlébite et de thrombose. Ne pas perfuser une dose d'ATGAM en moins de 4 heures. Il n'est pas conseillé de diluer ATGAM dans une solution de dextrose, car la faible concentration en sel peut provoquer une précipitation du produit. Les solutions pour perfusion fortement acides peuvent également contribuer à l'instabilité physique du produit au fil du temps.

PRÉSENTATION

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) 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.

PHARMACOLOGIE

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équien]) est une solution protéinique aqueuse, transparente ou légèrement opalescente, incolore ou brunâtre, et pratiquement inodore. Il peut s'y former un léger dépôt granuleux ou floconneux au cours de la conservation. (*Pour obtenir des détails sur les filtres en ligne, voir la rubrique **Directives de perfusion.***)

Avant d'être libéré aux fins d'utilisation clinique, chaque lot d'ATGAM est soumis à un test de contrôle garantissant que le produit inhibe *in vitro* la formation de rosettes entre les lymphocytes périphériques humains et les globules rouges de mouton. On mesure aussi, pour chaque lot, l'activité immunitaire contre les plaquettes et les globules rouges humains pour s'assurer qu'elle se situe dans des limites acceptables. Seuls des tests négatifs pour les anticorps anti-protéine sérique humaine, les anticorps anti-membrane basale glomérulaire et les pyrogènes permettent la libération du lot pour usage clinique.

TOXICOLOGIE ANIMALE

Lors de la mise au point d'ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équien]), des parties aliquotes provenant de différents lots destinés à l'usage clinique ont été administrées en perfusion intraveineuse à des macaques rhésus ou *Macaca irus*. Deux schémas posologiques ont été utilisés : 100 mg/kg le jour 0, 200 mg/kg le jour 2 et 400 mg/kg le jour 4 ou, plus récemment, 50 mg/kg les jours 0, 2, 4 et 7. La dernière perfusion de chaque cycle posologique était suivie d'une période d'observation de 3 semaines.

Les changements observés auraient pu être anticipés d'après l'activité antilymphocytaire d'ATGAM. On a constaté, dans les 24 heures suivant la perfusion, une diminution du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique et une augmentation de la numération leucocytaire et du taux de polynucléaires neutrophiles. On a également noté une diminution de la taille du thymus avec involution ou atrophie, ou les deux, et une réduction numérique des lymphocytes dans les parties thymus-dépendantes de la rate et des ganglions lymphatiques. L'atrophie a surtout été remarquée chez les animaux ayant reçu les doses plus élevées.

Chez tous les animaux, quel que soit le schéma posologique utilisé, l'hématocrite, le nombre total d'érythrocytes et la concentration d'hémoglobine étaient réduits. En outre, le nombre de réticulocytes et d'érythrocytes nucléés était suffisamment augmenté pour classer les cas comme anémiques.

Un cas fortuit de mortalité, présumé attribuable à l'anémie, est survenu. On a également observé des diminutions transitoires du taux de plaquettes sanguines. On a observé fréquemment une thrombose le long de la voie de la perfusion, c'est-à-dire le long de la veine saphène et de la veine fémorale. Toutefois, l'incidence de thrombus a chuté depuis que les filtres en ligne sont utilisés pour la perfusion. Il n'y a eu, chez ces animaux, aucun signe de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

RÉFÉRENCES

1. Amare M, Abdou NL, Robinson mg, Abdou NI. Aplastic anemia (AA) associated with bone marrow suppressor T-cell hyperactivity: Successful treatment with antithymocyte globulin (ATG). *Am J Hematol* 1978;5:25-32.
2. Bukowski RM, Hewlett JS, Hoffman GC, Rothman Hamburger SA. Antithymocyte globulin (ATG) therapy of severe aplastic anemia (AA). *Meet Abstr Blood* 1978;52(suppl 1):77.
3. Burke JF, Quinby WC, Bondoc CC. Early excision and prompt wound closure supplemented with immunosuppression. *Surg Clin North Am* 1978;58:1141-50.
4. Burke JF, Quinby WC, Bondoc CC, Cosimi AB, Russell PS, Szyfelbein SK. Immunosuppression and temporary skin transplantation in the treatment of massive third degree burns. *Ann Surg* 1975;182:183-97.
5. Butt KMH, Zielinski CM, Parsa I, Elberg AJ, Wechter WJ, Kountz SK. Trends in immunosuppression for kidney transplantation. *Kidney Int* 1978;13 (suppl. 8):S95-8.
6. Champlin R, Gale RP. Antithymocyte globulin (ATG) treatment of aplastic anemia (AA) -- a randomized controlled study. *Meet Abstr Blood* 1981;58(5) (suppl. 1):40.
7. Cosimi AB. The clinical value of antilymphocyte antibodies. *Transplant Proc* 1981;13(1):462-8.
8. Cosimi AB, Burke JF, Russell PS. Transplantation of skin. *Surg Clin North Am* 1978;58:435-51.
9. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: Importance of T cell monitoring. *Surgery* 1976;80:155-63.
10. Doney KC, Torok-Storb B, Buckner CD, Weiden P, Storb R. Treatment of aplastic anemia (AA) with antithymocyte globulin (ATG) and androgens with or without mismatched bone marrow infusion. *Meet Abstr Blood* 1981;58(5) (suppl. 1):40.
11. Doney KC, Weiden PL, Buckner CD, Storb R, Thomas ED. Treatment of severe aplastic anemia using antithymocyte globulin with or without an infusion of HCA haploidentical marrow. *Exp Hematol* 1981;9(8):829-34.
12. Edelson RL, Raafat J, Berger CL, Grossman M, Troyer C, Hardy M. Antithymocyte globulin in the management of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1979;63:675-80.

13. English TAH, Cooper DKC, Cory-Pearce R. Recent experience with heart transplantation. *Br Med J* 1980;281:699-702.
14. Filo RS, Smith EJ, Leapman SB. Reversal of acute renal allograft rejection with adjunctive ATG therapy. *Transplant Proc* 1981;13(1):482-90.
15. Fisher RI, Kubota TT, Mandell GL, Broder S, Young RC. Regression of a T-cell lymphoma after administration of antithymocyte globulin. *Ann Intern Med* 1978;88:799-800.
16. Greipp RB, Stinson EB, Dong E Jr, Phillips RC, Morrell RM, Shumway NE. Use of antithymocyte globulin in human heart transplantation. *Circulation* 1972;45(suppl. 1):147-53.
17. Gengozian N, Edward CL, Vodopick HA, Huebner RF. Bone marrow transplantation in a leukemic patient following immunosuppression with antithymocyte globulin and total body irradiation. *Transplantation* 1973;15:446-54.
18. Hardy MA, Nowygrod R, Elberg A, Appel G. Use of ATG in treatment of steroid-resistant rejection. *Transplantation* 1980;29:162-4.
19. Kountz SL, Butt KHM, Rao TKS, Zielinski CM, Rafi M, Schultz Jr. Antithymocyte globulin (ATG) dosage and graft survival in renal transplantation. *Transplant Proc* 1977;9:1023-5.
20. Meuwissen HJ, Moore EC, Strauss HS, Taft E, Britten A. Successful retransplantation of bone marrow following failure of initial engraftment in a patient with aplastic anemia. *J Pediatr* 1976;89:588-92.
21. Nowygrod R, Appel G, Hardy M. Use of ATG for reversal of acute allograft rejection. *Transplant Proc* 1981;13(1):469-72.
22. Pass RF, Whitley RJ, Drethelm AG, et al. Cytomegalovirus infection in patients with renal transplant: Potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft. *J Infect Dis* 1980;142:9-17.
23. Reemtsma K, Bregman D, Drusin R, Dobelle W, Edie R, Hardy MA. Cardiac transplantation for patients requiring mechanical circulatory support. *N Engl J Med* 1978;298:670-1.
24. Shadduck RK, Winkelstein A, Zeigler A, et coll. Aplastic anemia following infectious mononucleosis: Possible immune etiology. *Exp Hematol* 1979;7:264-71.

25. Shield CH, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Rubin R, Herrin J, Russell PS. Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. *Transplantation* 1979;28(6):461-4.
26. Starzl TE, Koep LJ, Halgrimson CG, et coll. Liver transplantation 1978. *Transplant Proc II* 1979;:240-6.
27. Wechter WJ, Brodie JA, Morrell RM, Rafi M, Schultz Jr. Antithymocyte globulin (ATGAM) in renal allograft recipients. *Transplantation* 1979;28(4):294-302.
28. Weiden PL, Doney K, Storb R, Thomas ED. Antihuman thymocyte globulin (ATG) for prophylaxis and treatment of graft-versus host disease in recipients of allogenic marrow grafts. *Transplant Proc* 1978;10:213-6.
29. Weiden PL, Doney K, Storb R, Thomas ED. Antihuman thymocyte globulin for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Transplantation* 1979;27:227-30.