

## MONOGRAPHIE

**Pr ATGAM<sup>MD</sup>**

(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin])

Concentré pour solution pour perfusion / solution stérile – 50 mg/mL

(Réservé à l'usage intraveineux)

**IMMUNOSUPPRESSEUR**

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

Date de révision :  
12 juin 2014

N° de contrôle : 174026

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC  
Pfizer Canada inc, licencié  
©Pfizer Canada inc. 2014

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	8
SURDOSE .....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	14
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	15
ESSAIS CLINIQUES .....	15
TOXICOLOGIE .....	15
RÉFÉRENCES .....	16
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>18</b>

**Pr ATGAM\* SOLUTION STÉRILE<sup>MD</sup>**  
(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équín])

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Intraveineuse	50 mg/mL	<i>Pour la liste complète, voir Présentation, composition et conditionnement</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équín]) 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**

Ne pas administrer ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équín]) 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 ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- 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]).
- Cesser le traitement par ATGAM en cas :
  1. d'anaphylaxie (*voir EFFETS 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.
- 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.

### Généralités

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.

### 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 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.

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 la production d'anticorps pourrait être réduite. Idéalement, les vaccins à base de virus vivants devraient être administrés six mois après un traitement intraveineux par ATGAM.

### **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 ont été signalés. Compte tenu du mode d'action d'ATGAM, il existe un risque de syndrome de libération de cytokines.

### **Infection**

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.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, on ne doit employer ATGAM durant la grossesse que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

#### **Femmes qui allaitent**

On ignore si ATGAM passe dans le lait maternel. 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.

#### **Enfants**

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.

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

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. 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 POSOLOGIE ET MODE D'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.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Chez les patients souffrant d'anémie aplasique et d'autres anomalies hématologiques ayant reçu un sérum antithymocyte (équin), on a observé des troubles des fonctions hépatique et rénale.

### **Effets sur la capacité de conduire une automobile et d'utiliser des 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

L'expérience clinique de départ avec ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino]) 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 :

#### 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 %)

#### 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 effets 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.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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, bradycardie, 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 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.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES*).

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.

### **Posologie recommandée et réglage 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<sup>5, 9, 19, 27</sup> et lors du premier épisode de rejet<sup>7, 14, 18, 21, 25</sup>. 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<sup>26</sup> à des doses de 8 à 15 mg/kg par jour; le traitement a duré en moyenne 13 jours. Pour les transplantations cardiaques<sup>13, 16, 23</sup>, 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<sup>3, 4, 8</sup>, 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.

### **Greffe de moelle osseuse**

Différents schémas posologiques d'ATGAM ont été utilisés en cas de greffe médullaire<sup>17, 20, 28, 29</sup>. 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<sup>1, 2, 6, 7, 10, 11, 24</sup>, généralement de 8 à 21 doses de 10 à 20 mg/kg.

### **Autres indications**

ATGAM a également été utilisé dans les cas de syndrome de Sézary, de leucémie à lymphocytes T<sup>12, 15</sup> 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.

### **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, 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.

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 EFFETS INDÉSIRABLES*).

### **Reconstitution**

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 à 0,9 % pour injection
- 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

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.

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.

## **SURDOSE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---------------------------------------------------------------------------------------

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.

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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

ATGAM (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. 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 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. Le mécanisme de l'immunosuppression provoquée par le sérum antithymocyte (équien) 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 (équien) dans le traitement de l'anémie aplasique est attribué à ses effets immunosuppresseurs. De plus, le sérum antithymocyte (équien) 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.

### **Pharmacocinétique**

Dans le cadre d'une petite étude clinique, de 10 à 15 mg/kg/jour de sérum antithymocyte (équien) 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  $727 \pm 310$  µg/mL et la demi-vie plasmatique moyenne était de  $5,7 \pm 3$  jours (min.-max. : 1,5-13 jours).

## **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.

Une fois diluée, la solution est stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration**

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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 (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [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.

Emballages de 5 ampoules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune internationale (DCI) :** sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équien)

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

**Description :** 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.

#### ESSAIS CLINIQUES

Des essais cliniques ont porté sur ATGAM.

#### TOXICOLOGIE

Aucune étude de mutagenèse ou de cancérogenèse n'a été menée avec ATGAM.

Dans le cadre d'études chez l'animal, le sérum antithymocyte (équien) n'a pas été détecté à la limite de quantification dans le lait maternel des singes cynomolgus.

#### Reproduction et tératologie

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, des effets toxiques ont été observés chez la mère à des doses  $\geq 20$  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 cause de ces réactions toxiques est inconnue; cela dit, elles pourraient être attribuables à une anémie hémolytique provoquée par une réactivité croisée entre le sérum antithymocyte (équien) et un antigène des globules rouges des singes. Comme les humains n'ont pas cet antigène, on ne s'attend pas à de tels effets toxiques sur le développement humain.

Le sérum antithymocyte (équien) n'était pas tératogène chez les rats et les singes. 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.

## 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 HLA 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. Reemstma 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 al. 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 al. 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 allogeneic 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.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### ATGAM\* SOLUTION STÉRILE

(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équino])

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'ATGAM pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ATGAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament

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. Administré lors du rejet du greffon, ATGAM est aussi utilisé en association avec d'autres traitements pour retarder la survenue d'un premier épisode de rejet. ATGAM peut aussi être administré dans d'autres cas où une réduction de la fonction des cellules T est souhaitable (autre allogreffe, greffe de moelle osseuse, anémie aplasique).

#### Les effets de ce médicament

ATGAM est une immunoglobuline qui empêche le système immunitaire de réagir.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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.

#### L'ingrédient médicinaux

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

#### Les ingrédients non médicinaux importants

Glycine

#### La présentation

ATGAM se présente en emballages de 5 ampoules de 5 mL renfermant chacune 250 mg de protéines.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins ayant l'expérience du traitement immunosuppresseur et du traitement des cas de transplantation rénale sont à même d'utiliser ATGAM.
- Cesser le traitement par ATGAM en cas :
  1. d'anaphylaxie;
  2. de thrombocytopenie 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.
- 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.

### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de recevoir ATGAM si :

- vous prévoyez conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine;
- vous souffrez d'une maladie virale aiguë;
- vous avez déjà eu une infection grave 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.

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.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ATGAM :

- Vous ne devriez pas recevoir de vaccins vivants immédiatement avant, pendant et après votre traitement par 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.
- 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.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie 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.

### Dose oubliée

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

### Surdose

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

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'une personne à l'autre. La fréquence des manifestations toxiques n'est pas plus élevée, quel que soit le schéma posologique.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires survenus chez plus de 5 % des patients étaient les suivants : frissons, fièvre, leucopénie, thrombocytopénie et réactions cutanées (prurit, éruption, urticaire, boule d'œdème et érythème).

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien
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	✓
Essoufflement	✓
Maux de tête	✓
Diminution de la tension artérielle	✓
Nausées et/ou vomissements	✓
Sueurs nocturnes	✓
Douleur au point de perfusion	✓
Caillot sanguin	✓
Enflure de la bouche	✓
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)	✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ATGAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 12 juin 2014

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- **En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au :**

**Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***