

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atgam 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline équine anti-thymocytes humains (eATG).....50 mg/ml dans une solution de 5 ml.

Chaque ampoule de 5 ml contient 250 mg d'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains.

Il s'agit de la gammaglobuline purifiée, concentrée et stérile, principalement l'IgG monomérique, issue du sérum hyperimmun de chevaux immunisés par des thymocytes humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution aqueuse stérile transparente à légèrement opalescente, incolore à rosâtre ou brunâtre, à diluer avant administration.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Atgam est indiqué, dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard, pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise, en association avec la ciclosporine chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans ne pouvant pas recevoir de greffe de moelle osseuse.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients adultes et enfants ≥ 2 ans

La dose totale recommandée est de 160 mg/kg, administrée dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur standard, comme suit (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1) :

16 mg/kg/jour pendant 10 jours ou

20 mg/kg/jour pendant 8 jours ou

40 mg/kg/jour pendant 4 jours

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Insuffisant hépatique et rénale

Aucune étude clinique n'a été spécifiquement menée dans le but d'évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Atgam.

Mode d'administration

Atgam est destiné à l'administration par voie intraveineuse.

Prémédication

Il est recommandé d'administrer un corticoïde et un antihistaminique en prémédication avant la perfusion d'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains. L'administration d'un antipyrétique peut également améliorer la tolérance de la perfusion initiale (voir rubrique 4.4).

Administration

Atgam doit être dilué avant sa perfusion (voir rubrique 6.6).

La solution diluée doit être à température ambiante avant d'être perfusée.

Atgam doit être administré dans une veine centrale à haut débit, une dérivation vasculaire ou une fistule artériovoineuse à travers un filtre en ligne (0,2 à 1,0 micron).

Toutes les perfusions d'Atgam doivent être effectuées avec un filtre en ligne (non fourni) afin d'éviter l'administration de toutes matières insolubles pouvant apparaître durant le stockage. L'administration dans une veine à haut débit minimise le risque de phlébite et de thrombose. Ne pas perfuser une dose d'Atgam en moins de 4 heures. La durée recommandée de la perfusion pour la posologie à 40 mg/kg est de 12 à 18 heures. Une surveillance étroite du patient doit être réalisée pendant tout le temps de la perfusion, à la recherche de signes de réaction allergique (voir rubrique 4.8).

Le volume de solution diluée à perfuser doit être déterminé en prenant en compte des facteurs tels que le statut hémodynamique, l'âge et le poids du patient.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à toute autre préparation de gammaglobuline équine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seuls les médecins ayant l'expérience du traitement des aplasies médullaires doivent utiliser Atgam.

Le traitement par Atgam doit être effectué sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier spécialisé pouvant assurer la mise en route des mesures médicales d'urgence nécessaires.

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une anaphylaxie ou d'une thrombopénie ou d'une leucopénie sévères ne régressant pas.

Infection

En raison de la nature de la maladie et des effets immunosuppresseurs d'Atgam, des infections opportunistes (bactériennes et fongiques) sont très fréquentes. Une septicémie a également été rapportée. Le risque d'infections est augmenté quand Atgam est associé à d'autres immunosuppresseurs. Il existe un risque accru de réactivation virale (par exemple : cytomégalovirus [CMV], virus d'Epstein-Barr [EBV], virus herpes simplex [HSV]). Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter tout signe d'infection, et instituer un traitement en tenant compte des recommandations officielles.

Atgam est issu du plasma équin et son procédé de fabrication fait également intervenir des réactifs dérivés du sang humain.

Des étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination virale sont mises en œuvre dans le procédé de fabrication d'Atgam et ces étapes ont été validées pour éliminer un large éventail de virus équins et transmis par le sang humain, en utilisant des panels de virus. L'ensemble du spectre viral est couvert, des petits virus non enveloppés comme les parvovirus et l'hépatite A aux grands virus enveloppés comme le virus herpes simplex. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang équin et humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents et autres types d'agents pathogènes.

Il est fortement recommandé, afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration d'Atgam.

Réactions à médiation immunitaire

Dans de rares cas, des réactions graves à médiation immunitaire ont été rapportées avec l'utilisation d'Atgam. Des signes cliniques associés à une anaphylaxie, d'autres réactions liées à la perfusion et des cas de maladie sérique ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Sur la base du mécanisme d'action de l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains, il existe un risque potentiel de syndrome de libération de cytokines.

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'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains.

Il est recommandé d'administrer un corticoïde et un antihistaminique avant la perfusion d'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains (voir rubrique 4.2).

Anaphylaxie/test cutané

Afin d'identifier les patients exposés au risque le plus élevé d'anaphylaxie systémique, particulièrement s'ils sont atopiques, il est **fortement** recommandé d'effectuer un test cutané avant le début du traitement. Une approche conventionnelle prudente consiste à réaliser tout d'abord un test épicutané au moyen d'Atgam non dilué. Si le sujet ne présente aucune papule dix minutes après l'application, effectuer un test intradermique au moyen de 0,02 ml d'une dilution d'Atgam dans une solution de chlorure de sodium (1/1000 v/v), parallèlement à une injection témoin de solution de chlorure de sodium de volume similaire. Lire le résultat à 10 minutes. Une papule au site d'injection d'Atgam d'un diamètre excédant de 3 millimètres ou plus celui de la papule apparue au site de l'injection témoin de solution de chlorure de sodium (ou un test épicutané positif) suggère une sensibilité clinique et un accroissement de la possibilité de réaction allergique systémique.

La valeur prédictive de ce test n'a pas été prouvée cliniquement. Des réactions allergiques peuvent survenir malgré un test cutané négatif. Un test cutané effectué comme décrit ci-dessus n'est pas non plus prédictif de l'apparition d'une maladie sérique. Si le test cutané d'hypersensibilité à Atgam est positif, d'autres formes de traitement doivent être impérativement envisagées.

En cas de réaction locale positive au test cutané, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Si le traitement par Atgam est jugé approprié malgré un test cutané positif, alors le traitement doit être administré dans un établissement où des soins intensifs sont immédiatement possibles, et en présence d'un médecin connaissant bien le traitement des réactions allergiques mettant en jeu le pronostic vital.

Bien qu'une réaction anaphylactique soit peu fréquente, un traitement adéquat tel que de l'adrénaline doit toujours être disponible durant une perfusion et une vaccination.

Explorations fonctionnelles rénales et hépatiques

Des anomalies des tests de la fonction rénale et hépatique ont été observées chez des patients qui avaient reçu Atgam et présentant une aplasie médullaire et d'autres anomalies hématologiques.

Utilisation concomitante de vaccins à virus vivants

Des virus vivants administrés pour une vaccination peuvent ne pas se répliquer avec succès et la réponse anticorps peut être réduite si le vaccin est administré après l'administration d'immunoglobulines. Les vaccins antiviraux vivants doivent être administrés dans l'idéal six mois après un traitement par immunoglobuline équine anti-thymocytes humains par voie intraveineuse.

Sujets âgés

L'expérience clinique chez un nombre limité de patients âgés (≥ 65 ans) n'a identifié aucune différence de réponse au traitement par rapport à celles de patients plus jeunes. Cependant, il est recommandé de prendre en compte les affections concomitantes ou les autres traitements médicamenteux dans ce groupe d'âge.

Population pédiatrique

L'expérience de l'utilisation chez l'enfant est limitée (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La réduction de la dose d'un corticoïde ou d'un autre immunosuppresseur peut faire apparaître certaines réactions masquées liées à Atgam. Dans ces conditions, une surveillance particulièrement étroite du patient est nécessaire durant le traitement par Atgam.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) relatives à l'administration d'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains à des femmes enceintes.

L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains a été associée à une toxicité pour le développement chez le rat et le singe ainsi qu'à une toxicité maternelle chez le singe, mais elle n'a été tératogène chez aucune des espèces (voir rubrique 5.3.). L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et/ou le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains est excrétée dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles obtenues chez l'animal n'ont pas montré que l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains était excrétée dans le lait (voir rubrique 5.3). Étant donné qu'un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu, l'allaitement devra être interrompu ou le traitement par l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains devra être interrompu/abstenu, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'administration de l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains à des singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) à des doses similaires à celles administrées lors des études cliniques n'était pas associée à des troubles de la fertilité chez les mâles et les femelles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude sur l'effet ou l'aptitude à conduire des voitures ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Atgam peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. En raison des potentiels effets indésirables observés (par exemple : sensation vertigineuse, convulsion, état confusionnel, syncope), la prudence est requise lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machine sous ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques (survenant chez plus de 10% des patients) sont les infections, les neutropénies, les maladies sériques, les céphalées, l'hypertension, la diarrhée, les éruptions cutanées, les arthralgies, la fièvre, les frissons, la douleur, les œdèmes et les anomalies des tests de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables dont la fréquence est indéterminée sont issus de l'expérience post-AMM.

Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par terme préférentiel MedDRA. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (>1/10), fréquent ($\geq 1/100$ à <1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à <1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$ à <1/1\ 000), très rare (<1/10\ 000), et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à < 1/10	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à < 1/100	Rare $\geq 1/10\ 000$ à < 1/1\ 000	Très Rare < 1/10\ 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et Infestations	Infection, infection localisée	Herpes simplex				Hépatite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Hémolyse, Leucopénie, Lymphadénopathie	Thrombocytopénie			Pancytopénie, Granulocytopenie, Anémie hémolytique, Anémie, Eosinophilie
Affections du système immunitaire	Maladie sérique		Réaction anaphylactique			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie				

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très Rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections psychiatriques			Agitation			Etat confusionnel, Désorientation
Affection du système nerveux	Céphalées	Convulsion, Syncope, Paresthésie, Sensation vertigineuse				Encéphalite, Dyskinésie, Tremblement
Affections oculaires			Œdème périorbitaire			
Affections cardiaques		Bradycardie, Tachycardie				Insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires	Hypertension	Hypotension, Thrombophlébite				Vascularite, Occlusion de la veine iliaque, Thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epanchement pleural, Dyspnée, Epistaxis, Toux				Laryngospasme, Œdème pulmonaire, Apnée, Douleur oropharyngée, Hoquets
Affection gastro-intestinale	Diarrhée	Hémorragie gastro-intestinale, Douleur abdominale, Douleur abdominale haute, Vomissements, Stomatite Nausée				Perforation gastrointestinale, Douleurs buccales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Prurit, Urticaire	Dermatite allergique			Nécrolyse épidermique toxique, sueurs nocturnes, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Myalgie, Douleur dorsale				Rigidité musculaire, Douleur des flancs, Douleur aux extrémités
Affection du rein et des voies urinaires		Protéinurie				Insuffisance rénale aigue, Thrombose de l'artère rénale,

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très Rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
						hypertrophie rénale
Affections congénitales, familiales et génétiques						Aplasie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème, Pyrexie, Douleur, Frissons	Douleur thoracique, Malaise	Erythème au site de perfusion			Gonflement au site de perfusion, Douleur au site de perfusion, Asthénie
Investigations	Anomalies des tests de la fonction hépatique	Anomalies des tests de la fonction rénale				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						Rupture rénale, Fistule artérioveineuse, Thrombose, Déhiscence d'une plaie

Population pédiatrique

Des données issues d'études publiées menées selon des méthodologies différentes suggèrent que la sécurité d'Atgam chez les patients pédiatriques présentant une aplasie médullaire est similaire à celle observée chez les adultes à des posologies comparables et sur des durées de traitement similaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe B du PUT).

4.9. Surdosage

La dose maximale tolérée d'Atgam peut varier d'un patient à un autre en raison de la nature biologique du produit.

Aucune dose thérapeutique maximale n'a été établie, et la définition d'un surdosage n'a donc pas été nettement déterminée. Certains patients présentant une aplasie médullaire ont reçu jusqu'à 21 doses à titre de traitement additionnel un jour sur deux pendant 14 jours supplémentaires. L'incidence des manifestations de toxicité n'a pas augmenté avec l'un de ces schémas de traitement, mais une étroite surveillance des patients est recommandée.

Aucun signe d'intoxication aiguë ni séquelle tardive n'a été observé à une dose unique de 7 000 mg d'Atgam chez un patient ayant subi une transplantation rénale.

Il n'existe aucun antidote connu. Le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs (agents immunosuppresseurs), code ATC : L04AA03

Atgam est composé d'anticorps qui se lient à des protéines très diverses sur la surface des lymphocytes. Atgam se lie également aux granulocytes, aux plaquettes et aux cellules médullaires. Le mécanisme de l'immunosuppression induite par Atgam n'a pas été déterminé. Des données publiées indiquent que le mécanisme principal est la déplétion des lymphocytes circulants, avec un effet maximal sur les lymphocytes T. La déplétion des lymphocytes peut être due à une lyse dépendante du complément et/ou à une apoptose induite par une activation. L'immunosuppression peut être également médiée par la liaison des anticorps aux lymphocytes, ce qui entraîne une activation partielle et une induction de l'anergie des lymphocytes T.

Le mécanisme du traitement par Atgam dans l'aplasie médullaire est attribué à ses actions immunosuppresseuses. De plus, Atgam stimule directement la croissance des cellules souches hématopoïétiques et la libération de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'interleukine 3 et le facteur stimulant les lignées de granulocytes/macrophages.

Efficacité et sécurité clinique

L'utilisation de l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains (eATG) pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire est basée sur cinq essais pivots, dont trois étaient des études sponsorisées et deux étaient sponsorisées par les NIH, ainsi que sur plusieurs rapports publiés dans la littérature.

L'efficacité du traitement par eATG lors des études décrites ci-dessous a été évaluée par les taux de réponse hématologique et de survie (Tableau 2). Atgam a induit des cas de rétablissement hématologique partiel ou complet et a amélioré la survie chez des patients présentant une aplasie médullaire d'étiologie immunitaire connue ou suspectée et chez ceux ne pouvant pas recevoir de greffe de moelle osseuse.

Les anticorps dirigés contre les IgG équines ont été évalués dans deux études cliniques réalisées chez des patients ayant subi une transplantation rénale et traités par Atgam ; 9 à 37 % des patients traités présentent des taux détectables d'anticorps anti-IgG équines. L'incidence de la formation d'anticorps anti-cheval chez les patients atteints d'aplasie médullaire est inconnue et sa signification clinique n'a pas été établie.

10 à 20 mg/kg/jour pendant 8 à 14 jours

Études 1 à 3

Dans trois études sponsorisées, randomisées et contrôlées, des patients qui n'étaient pas candidats à une greffe de moelle osseuse et présentant une aplasie médullaire modérée (2 études sur 3) à sévère (3 études sur 3) ont reçu de l'eATG à une posologie de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 8 à 14 jours. Au total, 136 patients ont participé à ces études, et ils étaient âgés de 1 à 76 ans. Dans ces études, le traitement par eATG a été comparé avec un traitement par androgène ou l'absence de traitement, ou les patients ont été traités de façon concomitante par eATG et des androgènes ou par eATG et une greffe de moelle osseuse non-HLA identique. La plupart des patients ont également reçu des corticoïdes. Les taux d'amélioration hématologique pour les patients traités par eATG allaient de 42 à 52 % à 3 ou 6 mois dans ces trois études, et des taux de survie de 50 à 83 % ont été rapportés à 1 à 2 ans. Voir Tableau 2 pour davantage de détails.

40 mg/kg/jour pendant 4 jours

Étude 4

Soixante-dix-sept patients présentant une aplasie médullaire sévère et âgés de 4 à 78 ans ont participé à une étude prospective randomisée comparant l'association eATG/ciclosporine (CsA)/sirolimus à un traitement immunosuppresseur standard par eATG/CsA.

Trente-cinq patients ont reçu l'association eATG/CsA/sirolimus et 42 patients ont reçu un traitement standard par eATG/CsA. L'eATG a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 40 mg/kg/jour pendant quatre jours ; la CsA à 10 mg/kg/jour (15 mg/kg/jour chez les enfants de moins de 12 ans) et le sirolimus par voie orale à raison de 2 mg/jour chez les adultes et de 1 mg/m²/jour chez les enfants (<40 kg) ont été administrés pendant au moins 6 mois.

Le critère principal de l'étude était le taux de réponse hématologique, définie comme la disparition des critères d'aplasie médullaire sévère, à trois mois.

Après une analyse intermédiaire préséparée de 30 patients évaluable dans chaque groupe, les inclusions dans le groupe eATG/CsA/sirolimus ont été arrêtées car la puissance conditionnelle pour le rejet de l'hypothèse nulle était inférieure à 1 %. Le taux de réponse globale a été de 37 % dans le groupe eATG/CsA/sirolimus et de 50 % dans le groupe eATG/CsA à trois mois et de respectivement 51 % et 62 % à six mois.

Le taux de survie globale à 3 ans a été de 97 % dans le groupe eATG/CsA/sirolimus et de 90 % dans le groupe eATG/CsA. Voir Tableau 2 pour davantage de détails.

Étude 5

Cent-vingt patients non précédemment traités (60 par groupe), âgés de 2 à 77 ans et présentant une aplasie médullaire modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir un traitement par eATG à 40 mg/kg/jour pendant 4 jours ou par une immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (rATG) à 3,5 mg/kg/jour pendant 6 mois. Les patients des deux groupes de traitement ont également reçu de la CsA à 10 mg/kg/jour (15 mg/kg/jour pour les enfants de moins de 12 ans) en prises fractionnées toutes les 12 heures à partir du jour 1 pendant au moins six mois ; la dose a été adaptée afin de maintenir une concentration sérique minimale de 200 à 400 ng/ml.

Le critère principal était la réponse hématologique à 6 mois, définie comme la disparition des critères d'aplasie médullaire sévère.

Le taux de réponse hématologique observé à 6 mois a été en faveur de l'eATG comparativement à la rATG (68 % vs 37 %, respectivement [p<0,001]). Le taux de survie globale à 3 ans a différé significativement entre les deux traitements : 96 % dans le groupe eATG comparativement à 76 % dans le groupe rATG (p=0,04) quand les données ont été censurées au moment de la greffe de cellules souches, et 94 % comparativement à 70 % (p=0,008) dans les groupes respectifs quand les événements relatifs à cette greffe n'ont pas été censurés. Voir Tableau 2 pour davantage de détails.

Tableau 2. Principales études de l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains dans le traitement de l'aplasie médullaire

Étude	eATG+ comparateur ou autre traitement	Nb. de sujet	Taux de réponse (%) (critère)	Valeur de p	Taux de survie % (moment)	Valeur de p
10 à 20 mg/kg/jour pendant 8 à 14 jours						
Étude 1	eATG	21	47 ^b / 52 ^c (3 mois)	<0,01 ^b / ^c <0,01 ^c	62 ^d (12 mois)	NA
	Témoins	20	6 ^b / 0 ^c (3 mois)			
Étude 2	eATG + OXY + perfusion de moelle osseuse	24	43 (3 mois)	Non rapportée	83 (12 mois)	=0,14
	eATG + OXY	18	44 (3 mois)		59 (12 mois)	
Étude 3	eATG + androgène	26	42 (6 mois)	>0,9	55 ^e (24 mois)	=0,65
	eATG + Placebo	27	44 (6 mois)		50 ^e (24 mois)	
	eATG, témoins rétrospectifs	68	51 (6 mois)	NA	56 (24 mois)	
40 mg/kg/jour pendant 4 jours						
Étude 4	eATG+ CsA + sirolimus	35	51 (6 mois)	Non rapportée	97 (36 mois)	=0,30 (log-rank)
	eATG + CsA	42	62 (6 mois)		90 (36 mois)	
Étude 5	eATG	60	68 (6 mois) IC à 95 % :56 %-80 %	<0,001	96 ^g /94 ^h (36 mois)	=0,04 ^g / ^h =0,008 ^h
	rATG ^f	60	37 (6 mois) IC à 95 % :24 %-49 %		76 ^g /70 ^h (36 mois)	

^a La définition de la réponse hématologique a différé selon les études, les intervalles de confiance ont été ajoutés lorsqu'ils étaient disponibles.

^b Évaluation de la réponse par le promoteur

^c Évaluation de la réponse par l'investigateur

^d Cette estimation de la survie inclut les 21 sujets qui avaient été randomisés pour recevoir l'eATG et 11 autres sujets initialement du groupe témoin qui avaient reçu l'eATG par la suite.

^e Patients présentant une aplasie médullaire sévère uniquement

^f La CsA a été arrêtée à 6 mois dans le groupe rATG.

^g Les estimations de la survie ont été calculées en supposant que les données pour les sujets qui avaient reçu une greffe de cellules souches avaient été censurées.

^h Les estimations de la survie ont été calculées en supposant que les données pour les sujets qui avaient reçu une greffe de cellules souches n'avaient pas été censurées.

Population pédiatrique

Des données issues d'études publiées menées selon des méthodologies différentes suggèrent que l'efficacité d'Atgam chez les patients pédiatriques présentant une aplasie médullaire est similaire à celle observée chez les adultes à des posologies comparables et sur des durées de traitement similaires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Durant une perfusion d'Atgam à raison de 10 à 15 mg/kg/jour, la concentration plasmatique maximale moyenne d'immunoglobuline équine (n=27 patients ayant subi une transplantation rénale) a été de 727 ± 310 µg/ml.

Élimination

La demi-vie de l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains après perfusion a été de $5,7 \pm 3,0$ jours dans un groupe de receveurs. L'étendue de la demi-vie a été de 1,5 à 13 jours.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude de mutagenèse, de cancérogenèse et de développement pré/postnatal n'a été menée avec l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains.

Toxicité générale

Dans des études en administration répétée chez le singe, le principal effet indésirable était une diminution liée à la dose de la masse érythrocytaire. Les études expérimentales suggèrent que la réduction de la masse érythrocytaire est liée aux antigènes de surface reconnus par Atgam sur les érythrocytes de singe, non présents sur les érythrocytes humains ; cette observation n'est donc pas considérée comme représentant un risque pour l'être humain. Les modifications histopathologiques observées chez les singes ayant reçu des doses répétées d'Atgam concordaient avec son mécanisme pharmacodynamique ou les réponses normales à la réduction de la masse érythrocytaire.

Fertilité

Le traitement par Atgam n'a pas affecté la fertilité chez le singe.

Grossesse

Atgam n'a pas été tératogène chez le rat ou le singe. En l'absence de toxicité maternelle, une augmentation de l'incidence de l'hypoplasie des vertèbres cervicales a été observée chez des fœtus de rat à la suite de l'administration de 100 mg/kg/jour d'Atgam durant la période d'organogenèse. Lors d'études de la reproduction chez le singe, une toxicité maternelle a été observée à la dose de 20 mg/kg/jour d'Atgam après 14 jours d'administration, et une mortalité maternelle l'a été à la dose de 40 mg/kg/jour. Une mortalité fœtale est survenue lors du traitement des femelles par 20 mg/kg/jour durant la première phase de l'organogenèse, mais pas chez celles traitées durant la phase ultérieure. La mortalité fœtale et maternelle a été attribuée à une anémie maternelle due un antigène érythrocytaire non présent chez l'homme. Cette toxicité n'est donc pas jugée pertinente pour le développement du fœtus humain.

Allaitement

Lors des études chez l'animal, Atgam n'a pas été détecté à la limite de quantification dans le lait des femelles cynomolgus allaitantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Glycine
- Eau pour préparations injectables
- Solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (pour l'ajustement du pH)
- Solution d'acide chlorhydrique à 10 % (pour l'ajustement du pH)

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Solution diluée : 24 heures à température ambiante.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ampoules : A conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre blanc de type 1 contenant 250 mg (50 mg/ml) d'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains dans une solution de 5 ml. Boîte de 5.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la dilution

Uniquement pour administration intraveineuse après dilution.

Ne pas agiter Atgam (dilué ou non dilué), car cela pourrait provoquer un excès de mousse et/ou une dénaturation des protéines. Atgam doit être dilué avant la perfusion en retournant le flacon de solution stérile de façon à ce qu'Atgam dilué ne soit pas au contact de l'air se trouvant à l'intérieur du flacon.

Ajouter la dose quotidienne totale d'Atgam à un flacon tourné bouchon vers le bas ou une poche de l'une des solutions stériles suivantes :

- solution de chlorure de sodium à 0,9 %
- solution de glucose à 50 mg/ml dans une solution de chlorure de sodium à 0,45 % (4,5 mg/ml)
- solution de glucose à 25 mg/ml dans une solution de chlorure de sodium à 0,225 % (2,25 mg/ml)

En raison de la possibilité d'une précipitation d'Atgam, il n'est pas recommandé de diluer Atgam dans une solution de glucose seule (voir rubrique 6.2).

La solution diluée doit être doucement retournée ou tournoyée pour effectuer le mélange.

La concentration recommandée d'Atgam dilué est de 1 mg/ml dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. La concentration ne doit pas excéder 4 mg/ml d'Atgam.

La solution diluée d'Atgam doit être à température ambiante avant d'être perfusée. Des volumes de perfusion de 250 à 500 ml peuvent être utilisés. Atgam doit être administré dans une veine centrale à haut débit, une dérivation vasculaire ou une fistule artérioveineuse à travers un filtre en ligne (0,2 – 1,0 micron).

Toutes les perfusions d'Atgam doivent être effectuées avec un filtre en ligne (non fourni) afin d'éviter l'administration de toute matière insoluble pouvant apparaître durant le stockage.

Il est recommandé qu'une fois diluée, la solution soit utilisée immédiatement. La solution diluée d'Atgam doit être conservée à température ambiante si elle est préparée avant le moment de la perfusion. La solution diluée est stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures (incluant le temps de perfusion).

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture et de dilution empêche le risque de contamination microbiologique.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particule ou de coloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le récipient le permettent. Atgam peut être transparent à légèrement opalescent, incolore à rosâtre ou brunâtre, et peut former un léger dépôt granuleux ou floconneux pendant le stockage.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 012 6 3 : Ampoule (verre) de 5 ml ; Boite de 5

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

Date de première autorisation : 30 mai 2018.

Date de dernier renouvellement : 1^{er} juin 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie.