

INFORMATION PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Venin d'abeille *Apis mellifera* 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venin d'abeille quantité correspondant en protéines à 120 microgrammes pour un flacon de poudre.

Chaque flacon contient 100 µg/ml de venin après reconstitution de la solution avec 1,2 ml de solvant.

Excipient(s) à effet notoire : chlorure de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce produit est utilisé pour :

- le diagnostic de l'hypersensibilité au venin d'abeille.
- le traitement par immunothérapie allergénique des sujets allergiques au venin d'abeille.

L'indication repose sur l'association des tests diagnostiques positifs et d'un historique de réactions systémiques sévères.

Ce produit est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans. Le bénéfice/risque de l'immunothérapie allergénique doit être soigneusement évalué avant de l'initier chez les enfants de 2 à 5 ans (voir rubrique 4.2).

4.2. Posologie et mode d'administration

L'utilisation doit être supervisée par un médecin expérimenté en allergologie et dans l'immunothérapie allergénique.

Reconstitution de la solution et dilutions

La solution est reconstituée en ajoutant 1,2 ml de solvant au contenu d'un flacon de poudre.

La concentration ainsi obtenue dans le flacon est de 100 µg/ml.

Pour obtenir une concentration 10 fois plus faible (10 µg/ml), prélever un volume de 0,2 ml de la solution reconstituée et l'injecter dans le flacon contenant 1,8 ml de solvant. Cette opération sera renouvelée pour obtenir des dilutions successives au 1/10. Des flacons supplémentaires de solvant sont fournis si besoin séparément en fonction des dilutions utilisées.

Pour les instructions concernant la reconstitution et le schéma de dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Posologie et mode d'administration

Utilisation pour le test diagnostique

. Prick-test : la concentration usuelle utilisée est de 100 µg/ml.

. Test par intradermoréaction : le test sera réalisé en injectant 0,05 ml d'une solution de venin diluée à 0,001 µg/ml par voie intradermique. En cas de réponse négative, répéter l'injection en utilisant une concentration 10 fois plus élevée et ceci jusqu'à obtention d'une réaction cutanée positive, sans dépasser une concentration maximale de 1 µg/ml. Dans certains cas, notamment pour des patients particulièrement sensibilisés au venin d'abeille, il est prudent de démarrer les tests à la concentration de 0,0001 µg/ml.

Le patient sera gardé sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes après un test diagnostique.

Les recommandations internationales préconisent de réaliser le test diagnostique au moins 2 semaines après la réaction à une piqûre afin d'éviter la possibilité d'un faux-négatif durant la période réfractaire. Néanmoins, la période réfractaire peut être plus longue. Par conséquent, si le test est négatif à la suite d'une réaction systémique consécutive à une piqûre d'abeille, il est préférable de répéter le test après 1 à 2 mois.

Utilisation pour l'immunothérapie allergénique

Voie sous cutanée stricte.

Ne PAS injecter par voie intraveineuse.

Le produit sera injecté lentement par voie sous-cutanée sur la face externe du bras ou dans la région deltoïdienne, en prenant soin de ne pas faire une injection intra-veineuse (procéder à cet effet à une légère aspiration préalable qui peut être renouvelée tous les 0,2 ml au cours de l'injection lente).

Avant chaque injection, vérifier soigneusement la nature de l'allergène utilisé, le dosage, le volume et la date de l'injection précédente (intervalle entre chaque injection).

Le patient doit être gardé sous surveillance médicale pendant au minimum 30 minutes après chaque injection.

Avertir le patient qu'il doit éviter les efforts physiques, les bains chauds, les repas copieux ou la prise d'alcool le jour de l'injection.

La conduite de l'immunothérapie allergénique doit être régulièrement inscrite sur le carnet de suivi que doit conserver le patient.

Schémas posologiques :

L'immunothérapie allergénique comprend une phase d'initiation (augmentation progressive de doses) suivie d'une phase d'entretien.

a. Phase d'initiation du traitement

Le protocole pour atteindre la dose d'entretien sera adapté par un médecin expérimenté en allergologie, en fonction de l'état clinique et de la tolérance du patient. La progression des doses, le volume du produit injecté ainsi que la fréquence des injections sont fonction de la réactivité propre de chaque individu en tenant compte du fait que le risque de survenue d'effets indésirables systémiques est moins important avec une lente progression de doses.

Quel que soit le protocole d'ascension de dose utilisé, l'initiation du traitement doit être réalisée sous surveillance stricte en milieu hospitalier.

Les délais pour atteindre la dose d'entretien sont fonction de la méthode utilisée :

- en quelques heures (Ultrarush) ou quelques jours (Rush),
- en quelques semaines: schéma dit "cluster" ou méthode conventionnelle.

Les schémas de progression de doses suivants sont issus de la littérature et ne sont proposés qu'à titre indicatif :

PROTOCOLES					
		ULTRA-RUSH	RUSH	CLUSTER	CONVENTIONNEL
Jour	Heure	Dose en µg de venin			
J 1	0	0.1	0.01	0.001	0.01
	0.5	1	0.1	0.01	0.1
	1	10	1	1	
	1.5	20			
	2.5	30	2		
	3.5	40			
J 2	0		4		
	1		8		
	2		10		
	3		20		
J 3	0		40		
	1		60		
	2		80		
J 4	0		100		
J 8	0		100	1	1
	1			5	2
	2			10	
J 15	0	50	100	20	4
	1	50		30	8
J 22	0			50	10
	1			50	20
J 29			100	100	40
J 36				100	60
J 43 ou J45		100	100		80
J 50					100
J 57					100
J 64				100	
J 71 ou J75		100	100		100
J 85					100
J 92				100	
J 99 ou J105		100	100		
J 106					100

b. Phase de traitement d'entretien :

La dose d'entretien préconisée est de 100 µg d'extrait de venin. Elle peut être augmentée à 200µg pour des apiculteurs ou pour des patients insuffisamment protégés par 100 µg. Elle peut être inférieure en fonction de la tolérance du patient.

La dose d'entretien est injectée toutes les 4 semaines au cours de la première année et toutes les 4 à 6 semaines les années suivantes.

L'immunothérapie allergénique peut être poursuivie pendant 3 à 5 ans, ou plus longtemps dans certains cas.

Interruption de traitement ou dépassement des délais recommandés entre 2 injections (sans lien avec la survenue d'effets secondaires) :

L'immunothérapie allergénique nécessite le strict respect du protocole.

En cas d'interruption du traitement, il n'est pas défini de protocole précis pour la reprise du traitement. Le médecin prescripteur adaptera les modalités de reprise du traitement en fonction de chaque cas clinique et de la durée écoulée depuis la dernière injection. Une phase de reprise progressive peut être nécessaire pour revenir à la dose d'entretien.

Une surveillance stricte en milieu hospitalier est requise lors de la reprise du traitement.

Adaptation de la dose en cas de survenue d'effets indésirables :

En cas d'effets indésirables graves, il convient de réévaluer le schéma thérapeutique et la poursuite éventuelle du traitement.

En cas d'apparition d'une réaction locale au point d'injection, le schéma de diminution de doses ci-après est proposé à titre indicatif :

Diminution de la dose préconisée en cas d'effet indésirable local : diamètre maximum de la papule		
Enfants Adolescents	Adultes	Diminution de la dose recommandée
< 5 cm	< 8 cm	Continuer le traitement normalement selon le protocole
5 – 7 cm	8 – 12 cm	Répéter la dernière dose injectée
7 – 12 cm	12 – 20 cm	Réduire la dose à la dose précédant celle-ci
12 – 17 cm	> 20 cm	Réduire la dose à la 2 ^{ème} dose précédant celle-ci
> 17 cm		Réduire la dose à la 3 ^{ème} dose précédant celle-ci

Ces réactions locales au point d'injection sont fréquentes mais elles ne sont pas prédictives d'une réaction générale. Un traitement anti-histaminique pris quelques heures avant l'injection peut aider à réduire leur apparition.

Il est recommandé de remonter les doses ensuite et de se rapprocher de la dose thérapeutique.

Population pédiatrique

Les schémas de traitement préconisés sont identiques chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans.

Peu de données sont disponibles chez les enfants de moins de 5 ans.

Le rapport bénéfice/risque devra être soigneusement évalué avant d'initier une immunothérapie au venin d'hyménoptères chez un enfant de 2 à 5 ans.

L'immunothérapie allergénique est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.3.).

Précautions à prendre pour la préparation, la manipulation et l'administration du médicament

- Nettoyer le bouchon perforable du flacon à l'alcool à 70°.
- Utiliser une seringue de 1 ml graduée au 1/100e avec une aiguille de 15-5/10e (seringue de type tuberculinique).
- Vérifier la concentration de la solution préparée dans le flacon avant usage.
- Agiter le flacon pour homogénéiser la dose à injecter.
- Prélever la solution au travers du bouchon du flacon, en mesurant avec précision la dose à injecter.
- Désinfecter la peau avant l'injection (alcool à 70 °).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Réactions inhabituelles (rénales, musculaires, cutanées, neurologiques, hématologiques et articulaires) après piqûre d'hyménoptères,
- Maladies auto-immunes évolutives,
- Asthme non contrôlé ou sévère (VEMS < 70% de la valeur théorique),
- Enfants âgés de moins de 2 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les réactions systémiques modérées survenues après piqûres d'hyménoptères, comme une urticaire ou un angio-œdème sans composante respiratoire, ne constituent pas des indications formelles de l'immunothérapie.

Pour les patients ayant un facteur de risque associé en cas de piqûre d'hyménoptères ou dont la qualité de vie est gravement altérée par la crainte d'être piqués par un hyménoptère le recours à l'immunothérapie peut toutefois être envisagé si les tests diagnostiques de dosage des IgE sont positifs.

Risque d'effets systémiques sévères :

Du fait du risque de réactions allergiques systémiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital, toute injection de ce médicament doit être réalisée sous la responsabilité d'un médecin expérimenté en immunothérapie allergénique et dans des conditions permettant la mise en place d'un traitement d'urgence (comprenant de l'adrénaline injectable pour la prise en charge d'un éventuel choc anaphylactique). Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés nécessitant un avis médical immédiat. En cas de survenue de réaction systémique, la poursuite de l'immunothérapie allergénique devra être réévaluée par le médecin.

Patients asthmatiques :

Comme pour tout traitement d'immunothérapie allergénique, il est nécessaire de vérifier, avant chaque injection, que l'asthme est bien contrôlé.

En cas d'aggravation récente de l'asthme, appréciée par la clinique et/ou la mesure du Débit Expiratoire de Pointe (DEP) et/ou du Volume Expiratoire Mesuré durant la première Seconde (VEMS), le traitement doit être suspendu. Il ne sera repris qu'après amélioration et avis du médecin prescripteur.

Surveillance des patients à risques cardiovasculaire ou broncho-pulmonaire :

Du fait du risque majoré en cas de survenue de réaction généralisée à l'injection, l'immunothérapie allergénique devra être réalisée sous surveillance stricte en milieu hospitalier chez les patients ayant des facteurs de risque associés tels que les pathologies cardiovasculaires et/ou broncho-pulmonaires.

Mastocytose :

Le risque de survenue de réactions systémiques sévères est augmenté chez les patients présentant une mastocytose et/ou une tryptasémie élevée > 20 ng/ml. En outre, l'efficacité de l'immunothérapie allergénique peut être amoindrie dans ces situations comparativement à la population générale allergique. L'immunothérapie allergénique chez ces patients devra être réalisée sous surveillance stricte en milieu hospitalier.

Traitements concomitants :

Antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :

En cas de réactions allergiques sévères, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire. Chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques ou par les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), le risque d'effets indésirables liés à l'adrénaline peut être augmenté jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque devra être pris en considération avant de commencer une immunothérapie allergénique.

Bêta-bloquants :

Les bêta-bloquants (y compris en collyre) interagissent avec l'adrénaline et son utilisation peut se révéler moins efficace lors du traitement des possibles réactions anaphylactiques. Ce risque devrait être évalué avant d'initier l'immunothérapie allergénique.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC):

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été associés à un risque accru de réactions graves lors de piqûres ou de traitement d'immunothérapie aux venins d'hyménoptères. L'éventualité d'un arrêt du traitement par des IEC lors d'une immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères doit être considérée. L'administration concomitante d'une immunothérapie aux venins et d'un IEC peut être justifiée dans les cas pour lesquels aucune alternative efficace aux IEC n'existe et qu'elle est jugée favorable d'un point de vue bénéfique/risque individuel.

En cas de nécessité absolue de maintien de ces traitements chez des patients chez qui une immunothérapie allergénique par venins d'hyménoptères est envisagée, le rapport bénéfice/risque de l'indication d'immunothérapie allergénique devra être soigneusement évalué et le traitement ne pourra être réalisé que sous surveillance stricte en milieu hospitalier.

Maladies néoplasiques, déficit immunitaire et maladie auto-immune en rémission :

En l'état actuel des connaissances les effets d'une immunothérapie allergénique chez les sujets ayant un cancer ou présentant un déficit immunitaire acquis ne sont pas clairement documentés. De plus, la prudence est requise lors de la prescription d'une immunothérapie allergénique chez les sujets présentant une maladie auto-immune en rémission.

Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'indication d'une immunothérapie allergénique devra être soigneusement pesé dans ces situations.

Excipients:

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, ce qui correspond à une quantité négligeable de sodium.

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

Médicaments interférant lors de l'utilisation en test diagnostique

Certains médicaments inhibent la réactivité cutanée. Il convient donc de respecter un délai entre la prise de tels médicaments et la réalisation des tests cutanés. Cette précaution concerne les antihistaminiques H1 par voie orale, ainsi que d'autres médicaments qui ne sont pas destinés au traitement de l'allergie, tels que les anxiolytiques. Les dermocorticoïdes peuvent modifier la réactivité cutanée.

Délai à respecter entre la dernière prise de certains médicaments et la réalisation d'un test diagnostic cutané :

Traitement	Impact sur la réactivité cutanée	Impact sur la lecture du test cutané	Délai à respecter entre la prise du traitement et la réalisation du test cutané
Antihistaminiques H1 par voie orale	++++	Oui	2 à 7 jours
Antihistaminiques par voie intranasale : Antihistaminiques H1 Antihistaminiques H2	0 à +	Aucun Aucun	
Imipramines	++++	Oui	21 jours
Phénothiazines	0 à ++	Oui	10 jours

Corticostéroïdes systémiques – courte durée systémiques – longue durée inhalés topiques	0 Possible 0 + à ++	Aucun Aucun Aucun Oui	7 jours
Dopamine	+	Aucun	
Clonidine	++	Aucun	
Montelukast	0	Aucun	
Immunothérapie allergénique	0 à ++	Aucun	
Traitement systémique par lumière UV dépendant de la source lumineuse, plus intense avec PUVA	+++	Oui	4 semaines

Utilisation pour l'immunothérapie allergénique

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses ou autre n'a été réalisée.

Mises en garde et précautions d'emploi concernant les traitements concomitants : voir rubrique 4.4.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal avec Venin d'abeille *Apis mellifera* 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable.

Il n'existe pas d'étude épidémiologique de l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte.

La pratique des tests de diagnostic cutanés avec Venin d'abeille *Apis mellifera* n'est pas recommandée pendant la grossesse afin de ne pas exposer la femme enceinte à un risque de réaction allergique générale. Dans tous les cas, l'immunothérapie allergénique ne doit pas être initiée pendant la grossesse. Généralement, la survenue d'une grossesse pendant l'immunothérapie allergénique n'impose pas l'arrêt du traitement s'il est bien toléré. Néanmoins, le risque de réaction allergique systémique (choc anaphylactique) ne pouvant être exclu y compris en phase d'entretien, le médecin évaluera le bien-fondé de la poursuite de l'immunothérapie allergénique pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage de Venin d'abeille *Apis mellifera* 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable dans le lait maternel.

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour étudier le passage de ce produit dans le lait maternel.

Le médecin évaluera s'il y a lieu ou non d'interrompre le traitement au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'a pas été conduit d'étude sur la fertilité avec Venin d'abeille *Apis mellifera* 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable.

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

Ce produit n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le traitement par ce produit peut provoquer des réactions allergiques locales au site d'injection et/ou des réactions systémiques. Des cas de choc anaphylactique avec collapsus cardiovasculaire brutal nécessitant l'administration immédiate d'adrénaline ont été rapportés.

La tolérance d'une dose est susceptible de varier dans le temps en fonction de la réactivité spécifique de l'individu et de son environnement.

Depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été observés :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée	Œdème, malaise général, asthénie Au point d'injection : rougeur, douleur, œdème et prurit
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Erythème, prurit, urticaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Indéterminée	Crise d'asthme, toux, dyspnée
Troubles du système immunitaire	Indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles digestifs	Indéterminée	Douleurs abdominales, dyspepsie et nausée

Population pédiatrique

Le profil de tolérance observé chez l'enfant de plus de 5 ans et l'adolescent est identique à celui de l'adulte. Les données concernant les enfants de 2 à 5 ans sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr .

4.9. Surdosage

Symptômes

Si une dose supérieure à la dose prescrite a été injectée, le risque et la gravité d'effets indésirables augmentent avec possibilité de réactions allergiques locales ou systémiques graves.

Voir effets indésirables en 4.8.

Conduite à tenir :

Le traitement doit être adapté à l'état clinique du patient. Le patient devra rester sous surveillance médicale jusqu'à résolution complète des symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ALLERGENES, code ATC : V01AA07

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des extraits allergéniques administrés dans le cadre d'une d'immunothérapie allergénique n'est pas parfaitement connu.

L'immunothérapie allergénique induit des changements de réponses des lymphocytes T, suivis d'une augmentation des taux d'IgG4 et/ou d'IgG1 et parfois d'IgA spécifiques des allergènes, et une diminution

des taux d'IgE spécifiques. Une autre réponse, probablement plus tardive, du système immunitaire, consisterait en une réorientation de la réponse lymphocytaire T.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible après administration de Venin d'abeille *Apis mellifera* 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable chez l'homme et l'animal.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude long terme chez l'animal n'a été réalisée avec ce produit pour déterminer son potentiel cancérigène ou d'altération de la fertilité.

Des études de génotoxicité sur des cellules bactériennes n'ont montré aucun effet mutagène de ce produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Flacon de poudre :

Mannitol, chlorure de sodium

Flacon diluant HSA 0.03 % (étiqueté en anglais 'Sterile Diluent for Allergenic Extracts – normal saline with HSA'):

Albumine humaine, chlorure de sodium, phénol, eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution :

Flacon de poudre : 4 ans

Flacon de diluant 1,8 mL : 18 mois

Après reconstitution et dilution, les durées maximales de conservation varient selon la concentration des solutions

Concentration (µg/ml)	Durée maximale de conservation
100	28 jours
inférieure à 100	A préparer le jour même

6.4. Précautions particulières de conservation

Le produit avant et après reconstitution, ainsi que les dilutions, doivent être conservés au réfrigérateur (entre +2°C et + 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

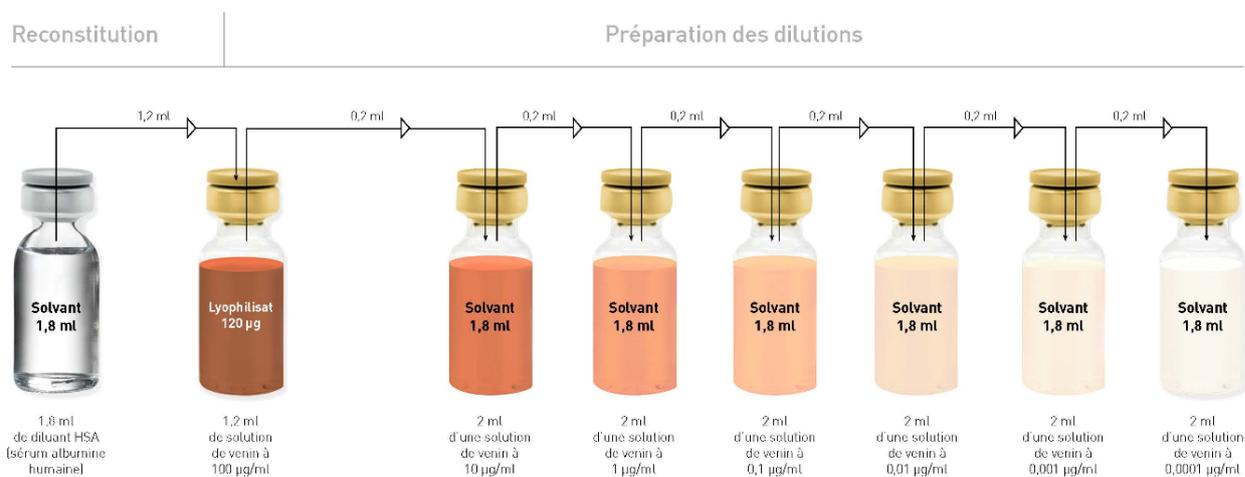
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon de poudre (verre) + 1 flacon de solvant de 1,8 ml

Le flacon de solvant, en provenance des Etats-Unis, inclus dans le coffret est étiqueté en anglais 'Sterile Diluent for Allergenic Extracts – normal saline with HSA'.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les schémas de reconstitution et de dilution sont présentés ci-dessous :



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

7. EXPLOITANT

STALLERGENES
6 RUE ALEXIS DE TOCQUEVILLE
92160 ANTONY

Tél : 01 55 59 20 60

En dehors des heures d'ouverture, contacter le 01 55 59 78 74

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2019

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Importation exceptionnelle dans le cadre de la rupture de stock Alyostal venin